

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 163

TRAVAIL DES LABORATOIRES A. LUMIÈRE
ET DE L'INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET TOXICOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Contribution à l'étude pharmacodynamique
des dérivés métalliques du

THIOPROPANOL-SULFONATE DE SODIUM

ALLOCHRYSINE - CRYPTARGOL

— Dérivé stibié —

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Le 30 Juin 1931

PAR

Mademoiselle Germaine JULLIARD

Née le 9 Décembre 1904 à Annecy (H^{te}-Savoie)

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Diplômée de Microbiologie de l'Université de Lyon



LYON
IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, rue de la Buire, 75

JUIN 1931

Contribution à l'étude pharmacodynamique

des dérivés métalliques du

THIOPROPANOL-SULFONATE DE SODIUM

ALLOCHRYSINE - CRYPTARGOL

—— Dérivé stibié ——



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TRAVAIL DES LABORATOIRES A. LUMIÈRE
ET DE L'INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET TOXICOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Contribution à l'étude pharmacodynamique
des dérivés métalliques du
THIOPROPANOL-SULFONATE DE SODIUM
ALLOCHRYSINE - CRYPTARGOL
—— Dérivé stibié ——

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Le 30 Juin 1931

PAR

Mademoiselle Germaine JULLIARD

Née le 9 Décembre 1904 à Annecy (H^{te}-Savoie)

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Diplômée de Microbiologie de l'Université de Lyon



LYON
IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, rue de la Buire, 75

—
JUN 1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen.....	M. J. LÉPINE.
Assesseur.....	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales	} MM. PIC	PAVIOT
Cliniques chirurgicales.....		TIXIER
Clinique obstétricale et Accouchements	}	BERARD
Clinique ophtalmologique		VORON
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		ROLLET
Clinique neurologique et psychiatrique		NICOLAS
Clinique des maladies des enfants		LEPINE (J.)
Clinique des maladies des femmes.....		MOURIQUAND
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		VILLARD
Clinique des maladies des voies urinaires.....		COLLET
Clinique chirurgicale, infantile et Orthopédie		GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale.....		CLUZET
Chimie organique et Toxicologie.....		FLORENCE
Matière médicale et Botanique.....		MOREL
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		X...
Anatomie.....		GUART
Histologie		LATARJET
Physiologie.....		POLICARD
Pathologie externe		DOYON
Pathologie interne		VALLAS
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		FROMENT
Anatomie pathologique.....		CADE
Chirurgie opératoire		FAVRE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		PATEL
Médecine légale.....		ARLOING (F.)
Hygiène		ETIENNE MARTIN
Thérapeutique		COURMONT (P.)
Pharmacie et Pharmacologie.....		SAVY
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....		LEULIER
		PIÉRY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
--	----------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. THÉVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	
Chirurgie expérimentale.....	
Applications du radium	
Stomatologie	
	RHENTER
	TAVERNIER
	NOGIER
	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
ROCHAIX	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
RHENTER	DUFOURT	GATÉ	GUILLEMINET
MAZEL	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
SANTY	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
CHALIER (André)	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU, ch.
CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, *Président*; LEULIER, *Assesseur*;
MM. NOEL et GATÉ, *Agrégés*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Chef de bataillon,
Commandant le 30^e bataillon de Chasseurs alpins,
Tué à l'ennemi, au Linge, le 13 Octobre 1915.

Son souvenir vénéré est en moi comme
l'image exemplaire de tout devoir et de
toute bonté.

A MA MÈRE

Offrir son travail à une admirable mère
est un geste bien pauvre pour exprimer
tout mon amour et mon infinie reconnais-
sance.

A MON FRÈRE

Médecin-Capitaine.

A LA MÉMOIRE
DE MADAME JEANNE KÖHLER-LUMIÈRE

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Dont l'affectueuse bonté a guidé et soutenu
nos premières années d'étude. Hommage de
profonde admiration et de reconnaissance.

A MONSIEUR AUGUSTE LUMIÈRE

Commandeur de la Légion d'Honneur,
Membre Correspondant de l'Institut.

Nous le remercions de l'honneur qu'il
nous fit en nous confiant cette étude et du
bienveillant intérêt qu'il nous témoigna au
cours de ce travail.

Nous lui exprimons, en le lui remettant,
notre très respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE GÉNÉRAL DE DIVISION GASCOUIN

A MONSIEUR FRÉDÉRIC A. JUILLIARD

A MADAME ET MONSIEUR ADOLPHE LAFONT

A MON AMIE MARCELLE

A MES AMIES D'ÉTUDE

A CEUX QUI ME SONT CHERS

A notre Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Chimie organique et Toxicologie.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER

Professeur de Pharmacologie.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOËL

Professeur agrégé.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GATÉ

Professeur agrégé.

AVANT-PROPOS

Une tradition nous invite, le jour où nous soutenons une thèse, à regarder en arrière pour reconnaître ceux qui guidèrent nos études et éveillèrent en nous l'esprit de devoir professionnel. Ceux qui nous ont cédé un peu de leur expérience, de leur labeur et se sont exposés à voir cette parcelle de leur bien, déformée, défigurée par des tentatives inhabiles.

Que de reconnaissance leur devons-nous pour tout ce que représente de bienveillance, de patience, de déception aussi le legs parfois incompris et amoindri d'une idée chère entre toutes.

C'est à tous ceux qui facilitèrent notre tâche, qui l'orientèrent, la créèrent même, que nous voudrions exprimer ces sentiments de gratitude que l'heureuse tradition insère en premières pages, avant le travail scientifique, nous induisant ainsi à penser qu'une thèse représente davantage un faisceau d'abstractions affectives qu'un froid recueil d'affirmations concrètes.

Nous nous inclinons avec un respect profond devant la Mémoire de Monsieur le Professeur BRETIN.

Monsieur le Professeur MOREL nous fait un grand honneur en acceptant la Présidence de notre Jury, qu'il nous permette de lui dire ici toute notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous prêta en nous prodiguant ses conseils et en enrichissant notre travail de laborieuses traductions.

Monsieur le Professeur LEULIER nous donne aujourd'hui une nouvelle marque du si bienveillant intérêt qu'il porte à ses élèves, nous l'en remercions et l'assurons de notre très vive gratitude.

Ces Maîtres resteront pour nous l'exemple admiré du travail scientifique et nous saurons ne pas oublier la haute portée morale de leur enseignement.

Nous sommes reconnaissante à Monsieur le Professeur agrégé NOËL de vouloir bien être notre juge et d'avoir assuré toute la partie histologique de cette étude.

Nous avons recueilli, en Microbiologie et en Hygiène un peu du précieux enseignement de Monsieur le Professeur agrégé GATÉ ; il nous fait l'honneur de s'intéresser à notre travail, nous lui en exprimons notre sincère gratitude.

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur agrégé CHAMBON de la grande obligeance avec laquelle il a guidé nos déterminations de doses toxiques, et le le Docteur BILLA dont les conseils nous furent précieux pour le diagnostic des lésions macroscopiques.

Nos remerciements vont enfin aux Collaborateurs de Monsieur A. LUMIÈRE qui s'intéressèrent à ce travail :

Messieurs les Docteurs GÉLIBERT et VIGNE,

Madame R.-H. GRANGE, qui nous aida de ses compétences en physiologie.

Monsieur BAY, qui, avec une très grande bienveillance, nous initia à la détermination des pouvoirs bactéricides.

Messieurs CHEVROTTIER, PERRIN et BRUN, le Docteur LÉONET, dont l'aimable accueil nous facilita la tâche aux Laboratoires Lumière.

PREMIÈRE PARTIE

ALLOCHRYSINE

HISTORIQUE

L'emploi des métaux comme médicaments est tout aussi ancien que le souci de guérir. Les philosophes de l'Antiquité, cherchant les causes de la longue vie, ont été hantés par la similitude du monde minéral et du monde vivant.

Depuis Thalès, au ^{vii}^e siècle avant J.-C., pour qui l'eau était le principe premier de toutes choses, cette idée, cheminant de l'Ecole d'Ionie à celle d'Aristote, transmise par l'Ecole d'Alexandrie aux alchimistes arabes puis aux alchimistes européens du moyen âge à qui il ne manquait que la pierre philosophale pour délivrer l'organisme de ses maux comme pour dégager l'or précieux du plomb vil, cette idée, fut vigoureusement soutenue par Paracelse (1), le premier des iatrochimistes.

« La plus saine et la meilleure partie des philosophes, dit-il, accompagnés de plusieurs théologiens, tant Hébreux qu'autres, ont tous dit d'un commun accord

(1) La Grande Chirurgie de Philippe Aoréole, Théophraste Paracelse, grand chirurgien et philosophe entre les Alemans.

que l'homme était le très parfait Simulacre du monde, que c'était un tout en tout et pour cela appelé Microcosme, étant remarqué en lui un accord et correspondance entre toutes ses parties et celles du grand monde. »

Le Macrocosme aurait une telle influence sur l'organisme que les sept planètes (alors connues) gouverneraient les parties du corps. « *Jupiter régna sur le Foye, la Main dextre, le Sang ; Mars : sur la Bouteille du fiel, les Reins ; Saturne : l'Oreille droite, l'Estomac ; Mercure : la Langue, les Jambes et les Nerfs..., etc. » Hippocrate (1) compare « le Ventre à la Mer, la Chair à la Terre, le Cerveau, le Cœur et le Foye, au Firmament, au Soleil et à la Lune. »*

Et Galien (2) n'a pas dit non.

Cette conception fait sourire aujourd'hui, bien que l'astronomie moderne s'allie de plus en plus à la pathologie, qu'on parle sérieusement d'attribuer aux taches solaires, par exemple, une influence nette sur l'évolution de certaines maladies et que la science nouvelle prétende expliquer ce que nos ancêtres n'avaient que grossièrement pressenti.

À côté des croyances mythologiques demeura longtemps celle de l'identité des matériaux entre l'homme et le monde « *comme l'eau, le sang contient en soy les principes des minéraux avec leurs qualités et vertus. »* L'harmonie entre les diverses substances

(1) Hippocrate. Livre des Chairs; 1^{er} de la Diette, Chapitre VII et Livre des Songes.

(2) Galien. Troisième livre de l'usage des parties du corps humain. chapitre X.

conférant la santé, dès qu'il y a un trouble, il convient de rétablir la proportion primitive. Longtemps la saignée remédia à l'excès, aujourd'hui la neutralisation est devenue spécifique, et la carence fut de tous temps comblée par l'administration du principe supposé déficient.

Le nombre des matières premières, ainsi utilisables, se multiplia lentement. Les philosophes-médecins « *n'ayant pas la parfaite et entière connaissance de bien ajuster et composer les médicaments, ils n'ont pas eu honte de le demander aux Alchimistes et de l'apprendre d'eux ; aussi plusieurs expériences de chimie ont été transportées en Médecine.* »

En 1520, on considère encore les métaux comme composés de deux éléments, le mercure, élément immuable, indestructible, qui symbolise la propriété métallique, et le soufre qui représente ce qu'il y a de variable et matérialise la combustibilité (1). Paracelse ne croit plus à la pierre philosophale pour purifier l'or ; le premier il prépare la *teinture de l'or* (2). Il savait déjà que pour administrer un métal il faut lui « *oster sa malléation et nature métallique. Cette teinture contient un bien grand secret et mystère pour repurger, renouveler et restablir le sang.* » Il la préconise mélangée à la Thériaque pour « *oster la racine des ulcères... toutes fois il n'en faut pas user plus de 10 à 12 jours.* »

Van Helmont, entre le xvi^e et le xvii^e siècle, doute de l'efficacité de la teinture d'or.

(1) Marc Chambon : *Historique de la Chimie jusqu'à Lavoisier. Leçon inaugurale du Cours de Chimie Minérale, 1931.*

(2) Paracelse : *Préparation ; Usage de la teinture de l'or*, p. 330.

La Faculté de Paris proscrit les remèdes chimiques ; Guy Patin (1) parle d'un « Grand Charlatan et grand fourbe qui se mêlait de notre métier, et ne montait sur le théâtre que pour débiter ses denrées, parle trop souvent de son *or diaphorétique* et de son Opium ou Laudanum et blâme trop souvent les autres remèdes. »

Les médecins de 1646 n'utilisaient peut-être pas de façon moins empirique ces autres remèdes que le charlatan son *or diaphorétique*. Faute de connaissances et surtout de méthodes, la science médicale abandonne l'or. Ce n'est que vers la fin du XIX^e siècle, après les travaux d'Ehrlich sur la chimiothérapie spécifique des maladies parasitaires qu'est reprise l'étude de l'or comme médicament, avec l'idée d'utiliser ses propriétés toxiques sur les microbes. Les vagues propriétés médicamenteuses, délaissées, on cherchait, en l'or un poison spécifique.

Considérations générales sur l'emploi des dérivés métalliques comme antiseptiques et antiparasitaires.

On a proposé l'emploi d'un grand nombre de ces dérivés pour lutter contre les maladies infectieuses : syphilis, maladie du sommeil, septicémies, purulences, etc..., parce qu'on a eu en vue d'exploiter l'activité toxique des métaux, or, argent, que ceux-ci présentent comme du reste la plupart des métaux lourds dont le type pharmacodynamique est le mercure, et celle des métalloïdes, notamment l'antimoine, dont on connaît les analogies avec l'arsenic.

(1) Guy Patin : Correspondance.

On a débuté par des combinaisons purement minérales et salines, mais, devant les difficultés que présente leur emploi, en raison de la causticité de certaines, due à leur facile dissociation, en raison du peu de solubilité d'autres de ces combinaisons, et encore de la toxicité trop grande par rapport à la dose thérapeutiquement utilisable — on a essayé soit d'utiliser métaux et métalloïdes à l'état colloïdal, soit de les engager dans des combinaisons ou des complexes organiques. Parmi celles-ci, les unes conservent encore les caractéristiques qu'ont ces métaux et métalloïdes à l'état ionisable, d'autres ne les présentent pas et l'on considère que le métal ou le métalloïde y est dissimulé par suite de sa liaison avec des éléments organogènes comme C-N-S, etc.

Les unes sont cristallisables et donnent de vraies solutions aqueuses, les autres sont des colloïdes, qui souvent doivent leurs propriétés physiques à leur mélange avec ces substances qu'on nomme colloïdes de protection et qui sont, en général, des protéines ou leurs produits d'hydrolyse.

Le nombre des produits proposés est devenu considérable, et on peut dire que chaque usine de produits chimiques importante a, pour en préparer quelques-uns, dont elle a fait breveté le mode d'obtention et donné une description, utilisé les substances dont elle détenait soit une avance dans la fabrication, soit une avance dans les études sur leur utilisation.

Les principaux sont les suivants, dont on trouvera une énumération plus complète, avec les numéros des brevets dans l'ouvrage classique, qui, en 1927, en était

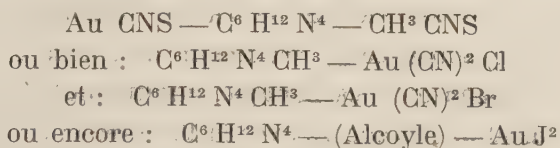
déjà à sa sixième édition, du Dr Sigmund Fränkel, professeur de chimie médicale à l'Université de Vienne, intitulé *Die Arzneimittel Synthese*.

L'or et ses composés ont des propriétés antiseptiques manifestes, mais également une toxicité considérable vis-à-vis des organismes supérieurs, toxicité que l'on a attribué soit à une action sur les capillaires, soit à une action paralysante sur les centres vaso-moteurs et respiratoires, soit encore à une action catalysante sur les processus d'autolyse.

Depuis Robert Koch, qui a montré que le cyanure d'or arrête, *in vitro*, le développement des bacilles de la tuberculose à une dilution de 1/200.000^e, Bruch et Gluck l'ont employé, seul ou associé à la tuberculine, dans le lupus. Junker, Arthur Mayer, Petranovich l'ont essayé avec des appréciations assez contradictoires dans le traitement de la tuberculose chez l'homme et de diverses infections. Les échecs sont souvent mis sur le compte de la diminution du pouvoir désinfectant de ce sel sous l'action des globulines du plasma sanguin. Les succès sont interprétés par une théorie qui suppose que l'action thérapeutique ne serait pas due au cyanure d'or lui-même, mais à de l'or colloïdal qui prendrait naissance dans l'organisme par décomposition des combinaisons albumineuses que forme le sel d'or.

Behring a étudié le cyanure double d'or et de potassium, celui-ci tue à la dose de 1/1.000.000^e les bacilles de la gangrène et de la rate. On a proposé l'emploi d'auropeptones et d'auroalbumoses. On a essayé d'augmenter l'activité du cyanure d'or en le faisant entrer dans des combinaisons doubles avec des sels de

bases organiques. Aussi a-t-on proposé un complexe d'haloïde et de cyanure ou de sulfocyanure d'or avec le produit de condensation de la cantharidine et de l'éthylène diamine, de même des combinaisons de l'acide aurocyanhydrique ou de l'acide aurosulfocyanhydrique avec les aminopyrazolones plus ou moins alcoylées, ou bien avec la pipérazine et la choline,; de même les combinaisons avec les sels d'hexaméthylène-tétramine alcoylées, telles que :



On a encore combiné le cyanure d'or avec un composé de la cantharidine et de l'éthylène diamine et obtenu ainsi l'aurocaptan.

D'autre part on a décelé d'énergiques propriétés bactéricides, se manifestant à la dose du millionième chez l'acide 4 amino, 2 aurophénol, 4 carbonique dont le sel de soude est le krysolgan, il renferme 5 % d'or. « Introduit en 1917 en thérapeutique bacillaire par Feldt, on l'utilise avec succès, paraît-il, dans le lupus et dans certains cas de tuberculose productive du poumon et de la tuberculose laryngée » (1)

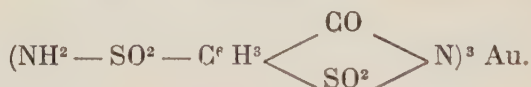
Mais, les produits sur lesquels se porte principalement l'attention sont ceux qui dérivent d'un composé sulfuré inorganique ou organique.

(1) M. Wolf Fried : Quelques observations cliniques et radiologiques sur le traitement de la Tuberculose pulmonaire par des injections de sels d'or. (*L'Avenir Médical*, avril 1930, p. 115).

L'aurihiposulfite de sodium, connu sous le nom de sanocrynine a une action intense sur les cultures du bacille de la tuberculose, qui le font utiliser dans la thérapeutique de cette affection. Il agit aussi sur les spirochètes et peut amener leur disparition dans la syphilis expérimentale du lapin.

D'autre part, on a préparé et essayé des composés dans lesquels l'or est combiné soit avec l'acide thioglycolique, soit avec l'acide thiosalicylique ($\text{Au} - \text{S} - \text{C}^6\text{H}^4\text{COOH}$) soit avec un sel alcalin de l'acide thiobenzamidasol carbonique, soit avec un sel alcalin de l'acide 4 amino, 2 mercaptobenzol, 1 carbonique, additionné de formol-sulfite alcalin, soit encore avec la thiourée et ses dérivés acide thiohydantoïque et acide thiobarbiturique salifiés.

Les sels alcalins de la sulfimide benzoïque (saccharine) ou de ses dérivés comme la sulfaminobenzoyle, sulfimide donnent par traitement à chaud, en solution aqueuse, par l'hydroxyde d'or : $\text{Au}(\text{OH})^3$, ou par les haloïdes d'or, des sels d'or cristallisés, qui présentent encore les réactions classiques du métal, telles que :



Le dérivé aurique de l'acide thioglycérine sulfonique fait, avec les dérivés argentiques et antimoniques de ce même acide, l'objet de l'étude particulière que nous leur consacrons.

En outre on a expérimenté des combinaisons de sels d'or avec le bleu de méthylène, telles que :



qui se sont montrées très toxiques pour les bacilles des pus, de la tuberculose, les gonocoques, dans lesquelles le métal peut être décelé par ses réactions classiques, sans destruction préalable de la matière organique.

CHAPITRE PREMIER

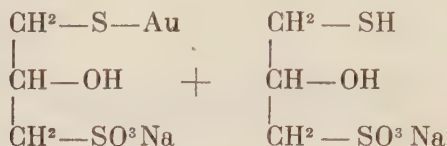
CONSTITUTION - PROPRIÉTÉS

Constitution : L'or sous les précédentes formes montrant des propriétés fort intéressantes pour la thérapeutique, MM. A. Lumière et F. Perrin (1) ont cherché à atténuer encore les inconvénients du thiosulfate d'or et de sodium de Möllgaard. Il s'agissait de trouver un sel dont la solution soit stable et s'absorbe bien par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Pour cela, l'or fut introduit dans le complexe thiopropanol sulfonate de sodium dont le dérivé argentique avait donné satisfaction.

Ce qui caractérise les dérivés métalliques de la thio-glycérine sulfonate de sodium, c'est que le métal, lié directement au soufre dont la deuxième valence est occupée par un radical organique, est dissimulé, donc moins toxique et que le groupement sulfonique dont le sel de soude est directement soluble dans l'eau, permet de se dispenser d'un agent dissolvant.

(1) A. Lumière et F. Perrin. Sur un nouveau dérivé organométallique de l'or. C. R. T. 184, N° 5, janvier 1927, p. 289.

L'aurothiopropanol sulfonate de sodium a une constitution qui répond à la formule :



Le dosage pondéral de l'or a donné le résultat suivant,

calculé %	trouvé %
47.	50,3

L'Allochrysine est une solution aqueuse de ce produit en proportion telle qu'elle renferme 30 % d'or. Le dosage effectué, par la méthode que nous décrivons plus loin, sur 1 gramme de cette solution, nous a donné 28,42 %.

Préparation : On traite le thiopropanol sulfonate de sodium en excès par une solution de chlorure d'or concentrée, il se produit une coloration brune qui disparaît par agitation, et il se forme aussitôt un précipité blanc gélatineux qui est recueilli, essoré et purifié par redissolutions et précipitations successives par refroidissement.

Propriétés physiques : L'auro-thiopropanol sulfonate de sodium est un corps blanc amorphe, très soluble dans l'eau, insoluble dans les dissolvants organiques; chauffé à température élevée, il se décompose sans fondre. Les solutions à 2 % de cet organométallique sont stables ; à 30 % elles supportent bien la stérilisation.

Propriétés chimiques :

1° L'acide sulfhydrique donne, à froid, un précipité jaune orangé, insoluble dans l'eau, si on chauffe, on obtient un précipité brun, soluble dans le sulfhydrate, difficilement soluble dans l'acide chlorhydrique, soluble dans l'eau régale, le métal est donc précipité à l'état de sulfure ;

2° Le sulfure d'ammomium donne un précipité jaune qui se redissout dans un grand excès de réactif ;

3° L'ammoniaque est sans action sur l'Allochrysine ;

4° Le bichlorure d'étain renfermant du protochlorure ne donne rien immédiatement ; à la longue (24 h.) on observe une coloration brun mauve due vraisemblablement à une destruction partielle de l'Allochrysine par le chlore ;

5° Le sulfate ferreux est sans action ;

6° L'azotate de potasse est sans action ;

7° L'acide oxalique, même à chaud, ne décèle pas l'or de l'Allochrysine ;

8° L'aldéhyde formique en présence de soude ne sépare pas l'or de sa combinaison organique, pour que cette séparation s'effectue, il faut détruire la substance par chauffage de sa solution en présence d'un peu d'acide nitrique.

L'or est donc bien dissimulé.

Propriétés physiologiques :

En janvier 1927, MM. Lumière et Perrin disaient que les solutions à 2 % injectées sous la peau ou dans

les muscles s'absorbent facilement et que leur toxicité est faible « car il faut dépasser la dose de 0,10 centigr. par kilo d'animal, chez le cobaye, pour observer un effet toxique. »

L'étude de la toxicité par voie sous cutanée, chez le cobaye, des lésions provoquées, de l'accumulation de l'or dans les tissus, de l'élimination, ainsi que l'action sur les grandes fonctions et le pouvoir antiseptique font l'objet de notre travail personnel.

CHAPITRE II

POUVOIR ANTISEPTIQUE

Nous avons envisagé le pouvoir antiseptique sous ses deux aspects :

- A. de pouvoir infertilisant ;
- B. de pouvoir microbicide *in vitro*.

A — Prenant le terme antiseptique au sens strict de substance qui, dans un milieu favorable, empêche le développement des microorganismes, nous avons cherché jusqu'à quelle dose minimum l'Allochrysine est antiseptique vis-à-vis de divers microorganismes :

- 1° les germes ordinaires de l'air ;
- 2° quelques bactéries pathogènes typiques ;
- 3° quelques moisissures.

La solubilité de l'Allochrysine et le fait qu'elle ne précipite pratiquement pas les protéines ni les chlorures et que, aux concentrations variables de 1 p. 100 à 1 p. 100.000, son addition ne fait pas varier le pH du milieu au delà des limites supportées (6,5 à 7,5) par les microorganismes employés, a permis d'utiliser comme milieu de culture, le bouillon ordinaire peptoné

salé de viande de bœuf pour les bactéries, et le moult de bière pour les moisissures.

I. Le bouillon stérilisé est divisé par 10 cm³ dans des tubes stériles, on ajoute des doses décroissantes d'allochrysine correspondant aux concentrations de 1 p. 100, 1 p. 200, 1 p. 1.000, 1 p. 10.000, 1 p. 100.000.

Les tubes sont exposés à l'air, à l'étuve à 38°.

Dans ces conditions éminemment propres au développement des germes, puisque, en 20 heures, dans les tubes témoins, on a une végétation abondante et que 40 heures après le bouillon est putréfié, nous avons constaté que l'Allochrysine n'est pas antiseptique vis-à-vis des microorganismes communs de l'air. Une concentration de 1 p. 100 n'empêche pas le développement de ces germes: elle le retarde de trois à cinq jours, mais ne possède pas ce que Miquel (1) définit comme pouvoir infertilisant, c'est-à-dire le pouvoir de conserver indéfiniment un milieu de culture très altérable.

II. Le pouvoir infertilisant sur les bactéries données fut recherché dans des conditions semblables, à cela près que les tubes stériles contenant le bouillon et la solution d'Allochrysine étaient ensemencés de cultures déterminées et fermés avec les précautions connues d'asepsie.

L'Allochrysine fut essayée aux concentrations de : 1 p. 500, 1 p. 1.000, 1 p. 2.000, 1 p. 4.000 sur des cultures de bacilles d'Eberth, de Coli, de Shiga, de Choléra, de Staphylocoque, de Charbon et de Pyocyannique (tabl. I).

(1) Traité de bactériologie pure et appliquée à la médecine et à l'hygiène, par P. Miquel et R. Cambier.

TABLEAU I

POUVOIR ANTIVÉGÉTATIF DE L'ALLOCHRYSINE						
Cultures de :	Concentration en Allochrysine	12 heures	24 heures	3 jours	5 jours	10 jours
Eberth.....	1 p. 500.	—	—	végète mal		
	— 1000.	—	+			
	— 2000.	+	+			
	— 4000.	+	+			
	Témoin.....	+				
Coli.....	1 p. 500.	—	+			
	Témoin.....	+				
Shiga.....	1 p. 500.	—	—	—	—	—
	— 1000.	—	—	—	—	+
	— 2000.	—	—	—	+	
	— 4000.	—	—	+		
	Témoin.....	+				
Choléra.....	1 p. 500.	—	—	—	+	
	— 1000.	—	—	+		
	— 2000.	—	—	+		
	— 4000.	—	+			
	Témoin.....	+				
Staphylocoque.	1 p. 500.	—	—	+		
	— 1000.	+				
	— 2000.	+				
	— 4000.	+				
	Témoin.....	+				
Charbon.....	1 p. 500.	—	—	—	+	
	— 1000.	—	—	+		
	— 2000.	+				
	— 4000.	+				
	Témoin.....	+				
Pyocyanique ..	1 p. 500.	—	—	+		
	— 1000.	—	+			
	— 2000.	+				
	— 4000.	+				
	Témoin.....	+				

L'Allochrysine ne se montre pas antiseptique, si elle gêne le développement de quelques cultures, Charbon, Choléra et surtout Shiga, c'est à des doses trop élevées pour prétendre à une action pratiquement antiseptique vis-à-vis de ces microbes.

Remarques : Étonnés de l'absence de pouvoir antiseptique de l'Allochrysine sur les germes de l'air aux concentrations élevées de 1 p. 100 et 1 p. 200, nous avons voulu nous assurer que le trouble observé dans le bouillon était bien dû au développement des germes. Pour cela, nous avons supprimé les germes et observé en tubes stériles les mélanges d'Allochrysine et de bouillon abandonnés à l'étuve. Alors, le trouble ne se produit pas en douze ni en vingt-quatre heures, mais à la longue, et d'autant moins vite que la concentration est plus faible ; un louche apparaît, puis un dépôt au fond du tube en quatre jours à 1 p. 500, trente jours pour 1 p. 1000, cinquante jours à 1 p. 100.000.

Après plus de trente à quarante jours, on ne peut plus incriminer l'Allochrysine car le bouillon seul, dans les mêmes conditions laisse parfois un léger dépôt. Mais le trouble observé en tubes stériles, à des concentrations de 1 p. 100, 1 p. 500 au bout de quatre à douze jours, paraît relever de l'Allochrysine, soit décomposition partielle de celle-ci et mise en liberté de soufre ? soit précipitation de quelques éléments du bouillon ? phénomènes colloïdaux ??

La question des floculations n'entre pas dans le cadre de ce travail. Nous avons seulement tenu compte de ce louche existant dans les solutions stériles, pour ne considérer comme végétation microbienne que les agglomérats où le microscope a décelé l'agent infectant.

B. — *Pouvoir bactéricide.* — Phénol coefficient.

Le pouvoir microbicide est le plus important à déterminer puisque, en pratique, c'est sur lui que l'on compte lorsqu'on utilise un antiseptique sur un organisme infecté ; le pouvoir antivégétatif conduit bien à l'antiseptie, mais garde surtout un intérêt préventif ou d'essais préliminaires en expérimentation.

Pour déterminer la dose bactéricide, il s'agit de savoir si, après l'action de l'antiseptique, le microbe est bien tué, c'est-à-dire si, transporté dans un milieu favorable il ne retrouve pas sa vitalité.

On a parlé d'un certain engourdissement, d'un pouvoir anesthésique des antiseptiques vis-à-vis des micro-organismes ; la subculture est là pour nous fixer sur le sort du microbe, endormi ou mort.

Diverses méthodes ont été préconisées pour ces sortes d'essais (1). On connaît la méthode de Roche, dite « au fil » : des fils de soie stérilisés imprégnés d'une suspension de microbes, sont plongés pendant des temps choisis dans des concentrations variées de l'antiseptique, puis introduits dans du bouillon stérile, — cette méthode a été critiquée parce que la soie transporte des quantités indéterminées d'antiseptique dans la subculture et que, d'autre part, l'antiseptique pénètre difficilement toutes les parties du fil qui peuvent être imprégnées de microbes.

La méthode des « Grenats » de Paul et Krönig, est perfectionnée en ce sens que les grenats imprégnés d'une émulsion bactérienne et immergés dans la solution antiseptique sont lavés à l'eau et traités par un antidote avant que les germes ne soient détachés par agitation des grenats dans l'eau et l'émulsion obtenue transportée dans un milieu nutritif. Cette méthode est aussi abandonnée par ce que les grenats n'assurent pas un transport fidèle des microbes mais peuvent garder fixés trop de germes vivants.

(1) Manuel des antiseptiques, Henry Drysdale Dakin et Ed. Kellog Dunham.

Nous avons employé la technique de Walker et Rideal que l'on applique actuellement à la « standardisation » ; elle permet d'exprimer la valeur d'un antiseptique, numériquement par rapport au phénol pris comme étalon.

La valeur antiseptique, peut-être très discutable, du phénol n'est pas en jeu ; il fallait une action bactéricide moyenne, et surtout un corps pratique, facile à se procurer pur, et toujours identique à lui-même.

On fait agir un volume fixé de concentrations variées de l'antiseptique, sur une suspension microbienne de concentration constante, et, à des intervalles connus de temps on détermine, au moyen de subcultures en bouillon, quels sont les essais dans lesquels la désinfection est complète.

Suivant les indications de Walker et Rideal nous avons mis cinq gouttes de cultures de 24 heures, en bouillon, de Coli-bacille dans des tubes stériles contenant 5 cm³ de solution d'Allochrysine dans de l'eau salée à 9 p. 1.000 et aux concentrations de : 1 p. 1.000, 1 p. 500, 1 p. 200, 1 p. 100. Il faut agiter pour que les cinq gouttes de cultures, mesurées à la pipette bactériologique de diamètre extérieur aussi constant que possible, soient bien uniformément mélangées aux 5 cm³ de la solution antiseptique. Exactement 3, 5, 10, 15, 30, 45 minutes, 1 heure après nous ensemençons avec cinq gouttes de cette solution des tubes de bouillon stérile.

Les mêmes essais sont faits avec la même culture de Coli et une solution de phénol à 1 p. 100.

Les subcultures sont mises à l'étuve ; le lendemain on les examine.

On compare la concentration minima pour laquelle la stérilisation est complète, à celle du phénol qui, dans le même temps, donne le même résultat.

On a un rapport qui exprime la puissance bactéricide relative au phénol.

Si une concentration de $\frac{1}{p}$ de l'antiseptique étudié stérilise, dans les mêmes conditions, et dans le même temps, qu'une concentration à $\frac{1}{q}$ de phénol, son phénol coefficient est : $\frac{P}{q}$

Ces expériences, plusieurs fois répétées ont donné les résultats suivants :

la solution de phénol à 1 p. 100 stérilise en 5 minutes,

la solution d'Allochrysine à 1 p. 100 ne stérilise pas en 5 minutes, mais en 10, une fois sur trois et en 30 minutes deux fois sur trois.

L'Allochrysine a donc un phénol coefficient inférieur à 1. Son pouvoir bactéricide est très faible, tout au moins sur le Coli-bacille. Son action n'est pas nulle. mais elle est lente, la solution à 1 p. 200 met une heure pour stériliser les 5 gouttes de culture considérée et il faut attendre 18 heures pour obtenir la stérilisation avec une concentration de 1 p. 500.

Le pouvoir bactéricide répond, dans sa médiocrité au pouvoir antivégétatif pour interdire à l'Allochrysine une prétention antiseptique utilisable sur les bactéries courantes.

III. — Nous avons cherché si, vis-à-vis des moisissures, son action ne serait pas plus efficace.

Le pouvoir antivégétatif a été étudié dans les mêmes conditions que pour les bactéries, à cela près que le bouillon était remplacé par du moult de bière et que les cultures restaient à la température du laboratoire, à l'abri de la lumière.

Les solutions d'Allochrysine à 1 p. 1.000 et 1 p. 500 n'eurent aucune action sur le développement des cultures de

Penicillium glaucum,
Aspergillus niger,
Aspergillus repens,
Saccharomyces ellipsoïdus.

à 1 p. 500 le développement de la culture d'*oïdium lactis* fut retardé 8 jours.

La culture de *Beauveria Isaria Bassiana* n'a pas végété durant 8 jours en présence de 1 p. 1.000 d'Allochrysine et ne s'est pas développée du tout dans la solution à 5 p. 500. Ce résultat est trop faible pour permettre d'espérer une action utilisable contre ce parasite des vers à soie.

La faiblesse du pouvoir antiseptique de l'Allochrysine est d'accord avec la théorie actuelle de la dissociation électrolytique puisque dans ce complexe l'or est dissimulé, que les solutions aqueuses sont stables et ne libèrent pas les ions métalliques qui, eux, sont considérés comme les principaux agents désinfectants.

Il ne nous appartient pas de juger si pour un médicament qui, comme l'Allochrysine a donné des résultats

satisfaisants en clinique, le pouvoir antiseptique est de première importance. Il semble bien que sa valeur ne soit pas là. Depuis les travaux de Koch, le pouvoir antiseptique de l'or, même en combinaisons salines, sur le bacille de la tuberculose fut très discuté. Si M. Rosenthal (1) mentionne la remarquable propriété qu'a le tricyanure d'or d'entraver la culture de B. K. à la dose de 1/2 millionième, MM. Lumière et Chevrotier (2) remarquent que, le cyanure étant six mille fois plus actif que le chlorure d'or, c'est à la fonction cyanhydrique qu'il conviendrait d'attribuer le pouvoir antiseptique. Calmette et Belon (3), d'autre part, montrent qu'on peut accoutumer les B. K. à pousser en présence de quantités progressivement croissantes de sels d'or.

Et Feldt, qui depuis douze ans expérimente l'aurothérapie avec le krysolgan, estime que l'action chimiothérapique de son produit ne serait que le résultat d'un effet catalytique stimulant les réactions de défense de l'organisme.

Möllgaard (4), après avoir employé de nombreuses combinaisons auriques, pour essayer de combattre cette théorie, retrouve le sel de Fordos et Gelis (5), hyposulfite double d'or et de sodium, et lui découvre des propriétés

(1) M. G. Rosenthal : *Bulletin Société Thérapeutique*. Mai 1913, p. 257.

(2) A. Lumière et J. Chevrotier : *Action des principaux sels métalliques sur le développement des cultures de bacilles de la tuberculose*. *Société Thérapeutique*, 28 mai 1913.

(3) Calmette et Belon (*C. R. Société de Biologie*, 1913).

(4) Möllgaard. (*Chemotherapy of Tuberculosis*). Arnold Busk. Kjobenhaven, 1924.

(5) Fordos et Gelis. (*Annales de Physique et Chimie*), 1845, t. III, p. 394.

antivégétatives remarquables sur les cultures de B. K. bovin.

Mais l'action bactéricide était moins profonde et l'addition de sanochrysine à des cultures adultes en bouillon glycérimé ne supprimait pas le pouvoir pathogène des bacilles. Dans les travaux ultérieurs, l'effet inhibitif à 1 p. 100.000 ne fut que rarement retrouvé par Neufeld (1), puis Madsen sur le B. K. humain. Alors que Lapro de Carvalho et Ferreira de Mira fils, sur les cultures en milieu de Pétroff et Arloing et Thevenot (2), sur le B. K. humain en culture homogène dans du bouillon glycérimé, ne constataient un pouvoir antivégétatif appréciable qu'à la concentration de 1 p. 500 et réel à 1 p. 100.

Les résultats de Calmette, Bocquet et Nègre (3) confirment un pouvoir inhibiteur faible et nient le pouvoir bactéricide. Bang (4) vérifie cette dernière conception.

L'action antiseptique, au moins *in vitro*, de l'or et de ses composés sur les différentes cultures de B. K. étant très discutée, et, d'autre part la spécificité d'un produit chimiothérapique n'étant plus admise « les expériences d'Ehrlich étaient illusoires, dit le D^r H. Mollard. Aucun médicament n'agit exclusivement sur un germe. Il attaque une série de microorganismes ». Nous n'avons donc

(1) Neufeld : *Veber di experimentellen Grundlagen der Sanochrysintherapie*, Deutch Méd. Woch, 22 janvier 1926, n° 4, p. 133.

(2) Arloing et Thevenot (L.). Action de la Sanochrysine sur les bacilles tuberculeux en cultures homogènes de S. Arloing. *Section d'Etudes Scientifiques de l'Œuvre de la Tuberculose*, 11 décembre 1926).

(3) Calmette, Bocquet et Nègre. (*Presse Médicale*, n° 15, 20 février 1926, et *Revue de la Tuberculose*, avril 1926).

(4) Bang (O.). Sanocrysin und experimentell tuberculose. (*Zeitschrift für Tuberculose*, 1926, t. XLIV, cahier 4).

pas cru devoir reprendre avec l'Allochrysine l'étude du pouvoir antiseptique, déjà si discuté, de l'or, vis-à-vis de cultures de B. K. D'autant plus que, en clinique on n'accorde aucune importance à ce pouvoir antiseptique. « Ce qui dès maintenant est certain, dit le D^r Dumarest, d'Hauteville, c'est que Möllgaard faisait fausse route, lorsque, à l'exemple de ces prédécesseurs, il demandait à l'action bactéricide des sels d'or la justification de leur valeur thérapeutique. » La sanocrysine n'est antiseptique qu'à une forte concentration qui serait évidemment plus meurtrière encore pour le malade que pour le bacille (1).

Action, « in vivo », sur les spirilloses.

L'Allochrysine, *in vitro*, a révélé des propriétés préventives et curatives dans diverses spirilloses.

On savait depuis les travaux de Bluck et Gluck (2) et de Truffi (3) en 1913, que le cyanure d'or et de potassium a une action curative dans la syphilis.

En 1925 M. Levaditi et ses collaborateurs (4) montraient l'action de l'hyposulfite double d'or et de sodium dans la syphilis du lapin et la spirillose des poules. Chez des lapins infectés par le virus Truffi et le *spirochaeta cuniculi*, l'action est nette pour les doses de 18 mmgr. d'or par kgr. injectées par voie intraveineuse et 7 mmgr. 4 par voie sous-cutanée. Mais ces doses

(1) Préface de la thèse de H. Mollard, 1929.

(2) Bruck et Gluck. (*Münch. med. Woch.*, 1913, p. 52).

(3) Truffi. (*Pathologia*, 1913, p. 387).

(4) Levaditi, Girard et Nicolau. (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 1925, t. CLXXXI, p. 163).

sont trop proches du seuil toxique pour permettre une application pratique.

A une dose correspondant à une quantité d'or de 3 mmgr. 7 à 7 mmgr. 4 par kgr. d'animal, l'hyposulfite double d'or et de sodium exerce une action préventive à l'égard de la spirillose des poules.

A. Feldt constatait, en 1926, une action curative du krysolgan administré par voie intraveineuse, chez le lapin syphilitique. Mais là encore la dose active est toute proche de la dose thérapeutique.

L'Allochrysine essayée dans le traitement des spirochaetoses chez le lapin et les poules, et de la fièvre récurrente de la souris par MM. Levaditi et Howard (1), injectée par voie intramusculaire, a montré des propriétés curatives très nettes.

Dans la syphilis du lapin, une dose correspondant à 6 mmgr. d'or produit une guérison rapide (au bout de 22 jours la réaction de Meinich est négative) des animaux infectés par le virus Truffi.

Sur le *spirochæta cuniculi*, la même dose n'empêche pas une récurrence, qui se produit alors le 28^e jour.

« Il est à remarquer que toutes les doses supérieures à un milligr. et demi d'or par kgr déterminent la disparition des tréponèmes à peu près dans le même délai et que la durée de la guérison est fonction de la quantité d'or injectée.

Dans la spirillose des poules, l'Allochrysine est administrée à la dose assez considérable de 6 centigr. par kg., à des animaux qui viennent d'être infectés, elle

(1) Levaditi et Howard (*C. R. Société de Biologie*, 1929. A. CI, pp. 795 et 927).

exerce alors une action préventive et une protection durable contre la *spirochaeta gallinarum*.

Dans la fièvre récurrente de la souris, l'action de l'Allochrysine est encore très nette mais parfois inconstante. Pour exercer une action préventive contre le spirochète Duttoni, la quantité nécessaire et suffisante d'Allochrysine correspond à 6 centigr. d'or par kg.

Des doses moindres retardent mais n'empêchent pas l'apparition des spirochètes. « Les doses faibles exercent toutefois une action curative, mais il y a lieu de noter tout particulièrement que dans la spirillose des poules, la protection obtenue par une dose correspondant à 60 milligr. d'or n'est pas inférieure à 26 jours, tandis qu'elle est passagère dans la fièvre récurrente de la souris. »

A l'encontre des résultats médiocres obtenus, *in vitro*, sur les bactéries et les moisissures, *in vivo*, l'Allochrysine paraît dans son élément et montre des propriétés, non pas antiseptiques, mais curatives pleines d'espoir.

Ehrlich a créé la chimiothérapie contre les spirilloses ; le succès de cette thérapeutique commande l'admiration malgré les échecs et les accidents connus, au moins au début de son application, accidents imputables à la forte toxicité des produits employés.

L'Allochrysine apporte à l'arsenal spirillicide l'or sous une forme très peu toxique, mais active sur le terrain si ce n'est sur le microbe. Les expériences de M. Levaditi permettent d'espérer que, seule, ou associée à d'autres métalloïdes et métaux, antagonistes classiques des spirilloses, As. Bi. Hg., dont les deux derniers existent sous forme de dérivés du thiopropanol sulfo-

nate de sodium (le dérivé bismuthique étant moins toxique encore que celui de l'or et ayant déjà donné des résultats cliniques satisfaisants) (1) l'Allochrysine pourra être, dans cette lutte, une aide précieuse.

(1) M. A. Lumière et Fr. Perrin.

CHAPITRE III

ACCUMULATION de L'OR dans les TISSUS ÉLIMINATION

L'or, une fois introduit dans l'organisme, que devient-il ?

Des physiologistes ont essayé de le poursuivre à travers les dédales de l'organisme afin de renseigner le clinicien sur la part de responsabilité du métal dans les dommages causés sur tel ou tel tissu au cours d'une cure aurothérapique. Hansborg et Lomholdt (1) ont dosé l'or dans les organes d'animaux sains et ceux de cinq malades décédés pendant ou après le traitement par l'hyposulfite d'or. Ils ont trouvé de l'or partout, dans les poumons, le foie, les reins, la rate, l'intestin, les muscles, la peau, mais en quantités différentes.

L'or se fixant électivement sur le foie, la rate, les reins, surtout sur les reins si la mort est précoce ; si elle survient un mois après la dernière injection, le foie et la rate ont retenu la plus forte proportion d'or.

(1) Hansborg (H.). Untersuchung über Zirkulation, Ausscheidung und Ablagerung des Goldes mit Sanocrysinbehandlung. *Acta Tuberc. Scandinavica* 1925. Vol. I, fasc. 3, p. 255).

Sarvonnat (1) a recherché cette répartition de l'or sur des animaux sains. Trois lapins reçurent pendant trois mois, en injections intraveineuses bihebdomadaires, les doses totales de 1 gr. 25, 1 gr. 60, 1 gr. 20 d'hypo-sulfite d'or et de sodium des Usines du Rhône, et trois cobayes reçurent en injections intramusculaires, avec le même rythme, les doses de 0, 30, 0, 45 et 0 gr. 228, puis furent sacrifiés. L'or fut retrouvé dans tous les organes, mais principalement au niveau des reins. « En particulier chez deux lapins, qui avaient été sacrifiés, le premier immédiatement après la dernière injection, le second, sept jours après, on a trouvé les chiffres considérables de 440 mmgr. et 290 mmgr. p. 400 gr. de substance rénale. »

Avec la même méthode de dosage, et sur des cobayes sains, nous avons recherché l'accumulation de l'or introduit sous forme d'Allochrysine et par injections sous cutanées.

Mais les recherches de MM. les Professeurs Morel, Mouriquand et Policard (2) sur l'organotropisme du salvarsan et des antisiphilitiques mercuriaux nous avaient fait remarquer que le « sang des organes peut contenir de l'As sans localisation du toxique dans le parenchyme de l'organe même. » Et un travail antérieur (3) nous avait appris qu'une partie

(1) Jean Rolin. Contribution à l'étude du traitement de la Tuberculose pulmonaire par l'hypo-sulfite double d'or et de sodium. Thèse Lyon, 1926, 1927, n° 20.

(2) MM. A. Morel et G. Mouriquand. Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan. (*Bulletin et Mémoires de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*. Mars 1914).

(3) A. Lumière et G. Julliard. (*C. R. Société de Biologie*. T. CV, 1930, p. 26).

de l'or peut rester plusieurs jours dissoute dans le milieu plasmatique et circuler ainsi à travers l'organisme. Donc on risquait de compter cette fraction d'or sanguin comme fixée dans le parenchyme d'un organe, alors que cet organe est simplement congestionné. On attribuait ainsi à l'apparente accumulation de l'or des troubles dûs aux propriétés congestives, bien connues, du soufre, ou aux congestions banales consécutives à la mort.

Pour éviter ces objections, nous avons pratiqué le *lavage de la circulation* : deux cobayes ont été traités.

L'un, n° **1369**, est opéré quatre jours après la dernière injection d'Allochrysine. Après anesthésie à l'éther, on met une carotide et une jugulaire à nu. La perfusion se fait par le liquide de Ringer-Locke, auquel nous avons ajouté 4 p. 1000 de citrate de soude. On maintient ce liquide à 37-38° et on l'introduit goutte à goutte à l'aide d'une petite canule d'argent dans la carotide. L'animal est saigné par la jugulaire, puis, à la fin, par les fémorales.

Au bout de vingt-cinq minutes de perfusion, le liquide semble totalement remplacer le sang, il ressort clair, puis, peu à peu, redevient rosé. Les organes hématopoïétiques lutteraient donc contre l'asphyxie en lançant quelques globules rouges dans ce liquide de circulation artificielle ?

En une heure, il est passé 80 cc. de liquide de Ringer dans l'organisme du cobaye, le cœur bat encore à peu près normalement. On sacrifie l'animal par absorption massive de chloroforme.

Un deuxième cobaye, n° **1370**, est traité de la même

façon, vingt-quatre heures après la dernière injection. Après une heure de lavage, le cœur fléchit. On introduit le liquide de Ringer directement dans l'oreillette gauche, on prolonge ainsi vingt minutes encore la vie du cœur et la perfusion.

Dans les deux cas, à l'autopsie, les organes se montrent bien exsangues.

Dosage (1) : Chaque organe est pesé puis calciné avec du nitrate d'ammoniaque. Le résidu traité par l'eau régale est évaporé, puis chauffé jusqu'à incandescence. On reprend par 10 cc. d'eau et 10 cc. d'eau régale, on évapore et on se débarrasse de l'acide nitrique par additions répétées d'acide chlorhydrique et évaporations. On dissout dans 10 cc. d'eau et un de HCl ; on ajoute trois gouttes de solution d'hypochlorite de chaux à 10 % et enfin du carbonate de lithium jusqu'à alcalinisation. On filtre, on lave avec deux fois 7 cc. d'eau, on ajoute encore trois gouttes d'hypochlorite et on acidifie avec HCl. Après ébullition et refroidissement, on ajoute à la solution 2 cc. de KI à 5 % ; trois gouttes d'empois d'amidon et on titre par l'hypo-sulfite de soude N/200,

2 cc. 08 $\rightarrow$ 1 mmgr. d'or,

Résultats : Cette méthode, essayée à plusieurs reprises sur des quantités connues d'Allochrysine mélangée à de la chair de cobayes neufs, nous a donné une approximation de 70 à 95 % de la quantité d'or calculée. Le meilleur dosage témoin, effectué sur

(1) Halsberg. *Schweizerische Apoteker Zeitung*, 28 novembre 1925, p. 707.

0 gr. 0375 d'Allochrysine, mélangée à 10 gr. de chair (ce qui correspond aux quantités que nous avons à doser, c'est-à-dire 1 gr. 50 réparti sur 400 gr.) et renferme théoriquement 11 mmgr. 25 d'or, a donné :

$$\text{Hyposulfite } \frac{\text{N}}{200} : 21^{\text{e}}65 \text{ soit } \frac{1 \times 1,65}{2,08} = 10^{\text{mg}}88$$

donc, approximativement, 96,11 %.

Le cobaye n° 1369 avait supporté du 11 février au 16 avril 1930, quinze injections bi-hebdomadaires de 0 gr. 10 d'Allochrysine, soit la dose énorme de 1 gr. 50 par kilogramme.

Le cobaye n° 1370 avait été préparé par de faibles doses, 0,02, 0,04, etc., à recevoir les doses considérables de 0,14, 0,15 et même 0,16 d'Allochrysine par kg. Du 18 février au 12 avril, ce cobaye avait reçu 1 gr. 34 de sel d'or par kg.

Les résultats sont consignés dans le tableau II.

Ce qui nous a d'abord frappé, c'est de retrouver de l'or dans tous les organes et humeurs de nos animaux injectés. Le fait de n'avoir pas un dosage négatif pouvait faire soupçonner un vice de technique. De la chair de cobaye neuf traitée de la même façon ne donne pourtant pas de coloration en présence d'iodure de potassium et d'empois d'amidon.

Pour compléter cette vérification nous avons cherché par une autre méthode, l'or dans les organes de six cobayes qui n'avaient reçu qu'une injection d'Allochrysine de 0 gr. 09 à 0,11 par kg et qui sont morts de vingt-quatre heures à six jours après sans que le lavage de la

TABLEAU II

ACCUMULATION DE L'OR DANS LES TISSUS			
Cobayes		N° 1369	N° 1370
Temps écoulé depuis la dernière injection.....		4 jours	24 heures
Or total injecté, en milligrammes, 30 pour 100 de l'Allochrysine...		241,65	209,34
Reins.....	poids en gr...	4,85	2,90
	or total en mg. or pour 100...	8,9 0,432	5,52 0,173
Vessie.....	poids en gr...	+ urine 3,80	seule 0,30
	or total en mg. or pour 100...	8,84 0,336	74 0,222
Tube digestif.	poids en gr...	80	54,70
	or total en mg. or pour 100...	0,883 0,7067	0,14 0,076
Foie.....	poids en gr...	21,60	17,20
	or total en mg. or pour 100...	1,46 0,317	0,918 0,158
Sang + liquide de lavage.	poids en gr...	145	108
	or total en mg. or pour 100...	0,336	0,412
Muscles injectés	poids en gr...	32	15,80
	or total en mg. or pour 100...	1,65 0,528	1,39 0,225
Muscles.....	poids en gr...	103	56,90
	or total en mg. or pour 100...	1,48 1,53	0,33 0,192
Cœur.....	poids en gr...	1,90	
	or total en mg. or pour 100...	2,52 0,480	
Poumons.....	poids en gr...	3,85	2,35
	or total en mg. or pour 100...	6,25 0,240	4,68 0,110
Os.....	poids en gr...	66	43,60
	or total en mg. or pour 100...	0,69 0,456	1,20 0,557
Peau et phanères	poids en gr...	65	105
	or total en mg. or pour 100...	0,293 0,192	0,086 0,091
Graisses.....	poids en gr...	12,60	10
	or total en mg. or pour 100...	3 0,384	3,5 0,355
Cerveau, cer- vet et bulbe.	poids en gr...	4,60	2,55
	or total en mg. or pour 100...	4 0,192	5,1 0,120
Rate.....	poids en gr...	0,56	0,50
	or total en mg. or pour 100...	441 0,793	118,2 0,591
Surrénales....	poids en gr...	0,52	0,42
	or total en mg. or pour 100...	traces	0,105 25 pour 100

circulation puisse être fait. Cette recherche qualitative fut faite d'après la méthode directe de Coquoin (1) ; elle est basée sur la coloration violet tendre caractéristique de l'or obtenue lorsqu'on évapore sur une très petite surface la solution dans l'eau de chlore ou de brome qui provient de la filtration du résidu de la calcination des organes aurifères ; résidu qui a été préalablement traité par l'acide chlorhydrique et calciné.

La réaction fut positive pour :

le sang :	5 fois sur 6 ;
le rein :	5 —
le foie :	5 —
le poumon :	5 —
les muscles :	4 —
le tube digestif :	6 —
la rate :	4 —
les surrénales :	2 —
le cerveau :	3 —
peau et poils :	3 —

Il est possible que une fois sur six des traces très faibles aient échappé à notre recherche et on peut affirmer que, après une injection d'Allochrysine, l'or diffuse dans tout l'organisme et que le tube digestif ainsi que le rein est une voie d'élimination constante. On savait que le poumon, la rate et la peau retenaient de l'or. Nous voyons les centres nerveux et les surrénales le fixer aussi, mais de façon moins générale.

Si on se reporte aux dosages, on voit que dans le cas

(1) Carnot et Coquoin. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1926, p. 124).

d'intoxication lente et supportée à fortes doses, donc de défense énergique de l'organisme, ce sont les surrénales et surtout la rate qui bloquent la plus grosse quantités du toxique.

N'y aurait-il pas là une explication possible de l'heureux effet sur l'état général, des sels d'or, qui, à dose thérapeutique, c'est-à-dire très faible, exciteraient les « réactions de défenses » encore mal connues de ces organes ?

La prétendue spécificité des sels d'or pour la tuberculose, ne serait-elle pas plus qu'une coïncidence avec l'organotropisme net de l'or pour la rate ?

Les morts rapides des animaux après une seule injection d'Allochrysine, ne pourraient-elles être interprétées par ce fait que rate et surrénales n'auraient pas suffisamment absorbé le toxique ?

Notre tableau de dosage nous fait remarquer que les centres nerveux et les graisses accumulent, et assez régulièrement, une quantité notable d'or ; les os une quantité variable assez faible, et les poumons une quantité considérable. Les muscles gardent un pourcentage d'or assez élevé et qui, après quelques jours (cobaye 1369) est presque égal pour les muscles voisins ou non du point d'injection ; l'or est donc facilement drainé.

Le muscle cardiaque s'est imprégné d'une dose plus considérable d'or.

Le sang garde peu d'or et le perd petit à petit, nous le savions.

Le foie ne fixe pas beaucoup d'or et tardivement (1369).

Le tube digestif et son contenu montrent assez peu d'or, surtout au début (cobaye 1370), quelques jours

après (1369) il semble bien que l'intestin débarrasse le foie d'une partie de l'or accumulé.

Les reins et la vessie, avec son contenu, sont très riches en or, la vessie seule l'est encore davantage (1370), la paroi vésicale s'est imprégnée d'or au cours de l'élimination urinaire. Si nous comparons nos résultats à ceux de M. Sarvonnat, nous voyons que nos cobayes ont supporté deux fois plus d'or que les siens traités à la sanocryrine. Nous trouvons un pourcentage d'or beaucoup moindre dans le foie, un peu plus faible dans le rein et le muscle, supérieur dans le poumon.

A dose double, et injectée sous la peau, l'Allochryrine s'est éliminée plus facilement que l'hyposulfite d'or et de sodium.

Totalisons les quantités d'or retrouvées :

Cobaye n° 1369 : 6 mmgr. 6627 ;

Cobaye n° 1370 : 3 mmgr. 367.

les quantités injectées étant de 241,65
et 209,34

on retrouve l'or fixé avec un pourcentage de :

$$\frac{6,6627 \times 100}{241,65} = 2,76 \%$$

$$\text{et } \frac{3,367 \times 100}{209,34} = 1,60 \%$$

Il s'est donc éliminé une proportion de 97,24
et 98,40 %.

Elimination

Quel est donc le rythme de cette intense élimination ?
A l'origine de la chrysothérapie, cette question fut

ébauchée par Möllgaard, reprise par Groen et Lomholdt (1), Cluskey et Eichelberger (2), puis Tagliabüe (3).

Ces études faites avec la sanocrysine, portaient sur le lapin et l'homme sains, le chien sain et tuberculeux ; elles furent reprises par Hansborg (4) et Frandsen (5) chez des tuberculeux pulmonaires traités par l'hyposulfite d'or.

Les auteurs s'accordent à dire que, l'or injecté dans le sang le quitte, en majeure partie (80 %), au bout de vingt-quatre heures, qu'il s'élimine surtout par les urines (85 % de la dose totale éliminée) un peu par les fèces (15 %) et que des traces d'or passent dans les crachats et les épanchements pleuraux. L'élimination est maximum dans les huit premiers jours et se caractérise par sa lenteur : elle peut se poursuivre, en petites quantités pendant des mois. Le sel d'or (sanocry-

(1) Lomholdt (S). Die Zirkulation des Goldes bei der Sanochrysinbehandlung. *Biochemische Zeitschrift*, 1926, t. CLXXII, cahier 1-3. p. 141.

— Elektrolystisk metode til Bestemmelse af smaa maengder guld (sanocrysin) i organisk substans. *Ugeskrift f. Læger*, 6 août 1925, n° 32, p. 326.

— *C. R. Académie des Sciences*, 23 novembre 1925, p. 821.

(2) Cluskey et Eichelberger (L.). The effect of injection of sanocrysin on normal and tuberculous dogs. Part I on normal dog (*Amer. Rev. of Tub.*, décembre 1925, vol. 12, n° 4, p. 329). Part II on tuberculous dogs (*Amer. Rev. of Tub.*, novembre 1926, vol. 14, n° 5).

(3) Tagliabüe. L'élimination de l'or chez les animaux tuberculeux pulmonaires traités par la sanocrysine. (*Bulletin de la Soc. Chirurgical-médicale de Paris*, 1926).

(4) Hansborg. Excrétion of Sanocrysin. (*Ugeskrift for Læger*, 20 août 1925).

(5) Frandsen (Johs). Untersuchungen über Goldausscheidung bei mit Sanocrysinbehandelten Patienten mit Lungentuberkulose. *Acta Tuberculose Scandinavica*, vol. 1, fasc. 3, 1925).

sine) semble donc perdre rapidement les caractères de diffusion que lui attribuait Möllgaard. La molécule primitive une fois dissociée, l'or doit s'engager dans une combinaison nouvelle qui s'élimine lentement (Lomholdt-Hansborg).

Avec l'Allochrysine, introduite par injections sous-cutanées, nous avons vu (1) que, après vingt-quatre heures la plus grande partie de l'or injecté a disparu du sang, mais qu'une faible fraction demeure dans le plasma circulant pendant un temps qui semble varier de cinq à sept jours.

Les précédents dosages (tableau II) désignent aussi le rein comme le grand collecteur de notre sel d'or.

Nous avons étudié l'élimination sur le chien.

Un chien n° 2, de 6 kgs 100, paraissant normal, a reçu 0 gr. 03 d'Allochrysine par kg, soit 0 gr. 183 d'Allochrysine et 54,9 mmgr. d'or. On a groupé les urines de vingt-quatre heures, et, après évaporation, on a fait les dosages par la méthode décrite p. 56 (tableau III).

Résultats : (Tableau III).

Dans les trois premiers jours, notre chien a éliminé :

8,046	mmgr.
2,316	—
5,066	—
15,428	mmgr. d'or

soit 28 % de la quantité injectée, le huitième jour la quantité d'or retrouvée est déjà beaucoup plus faible, au quinzième jour, elle représente encore 1,30 % de

(1) *C. R. Société de Biologie*. T. CV, 1930, p. 296).

TABLEAU III

TEMPS après l'injection	QUANTITÉ d'urine en 24 heures	QUANTITÉ employée au dosage d'or	OR TOTAL trouvé en milligr.	ÉLIMINATION totale en 24 heures	ÉLIMINATION par 100 gr. d'urine
24 heures..	100 gr.	43 gr.	2,460	8,046	8,046
2 jours....	100 —	32 —	2,316	7,236	7,236
3 — ...	85 —	37 —	2,210	5,066	5,960
8 — ...	110 —	42 —	0,673	1,76	1,60
15 — ...	150 —	48 —	0,2403	0,75	0,500
3 semaines.	130 —	84 —	0,1442	0,2067	0,159
1 mois.....	120 —	85 —	0,095	0,133	0,111
5 semaines.	190 —	100 —	0,095	0,1795	0,095
6 semaines.	215 —	215 —	0,018	0,048	0,1032
2 mois.....	»	»	négatif	»	»

Témoin I. — 100 grammes d'urine, recueillie avant l'injection,
+ 0,03 gr. Allochrysine. — 10,01 mg. d'or.
on retrouve 0,009038, approximation 90,38 %

Témoin II. — 100 gr. d'urine,
+ 0,01 gr. Allochrysine. — 0,003 mg d'or.
on retrouve 0,0025, approximation 83,3 %

la dose reçue, pour se maintenir pendant cinq à six semaines à l'état de traces variant de 0,18 à 0,09 %.

Après deux mois, trois recherches, faites à quelques jours d'intervalle sont négatives.

Si on évalue approximativement la quantité totale d'or qui a pu être éliminée par l'urine, d'après le calcul suivant, on a :

pour les 3 premiers jours :				15,428	mmgr.
8	—	—	$5 \times 1,76$	8,86	—
15	—	—	$7 \times 0,75$	5,15	—
3	—	sem ^{es} :	$7 \times 0,20$	1,40	—
le premier mois :				$7 \times 0,13$	0,98 —
5	—	sem ^{es} :	$7 \times 0,180$	1,56	—
6	—	—	$7 \times 0,05$	0,35	—
				soit : 33,658 mmgr.	

62 % environ de l'or serait donc éliminé par l'urine chez le chien normal.

Nous avons cherché sommairement quelle pouvait être l'élimination intestinale par dosages de l'or dans les matières :

24 heures après, sur 20 ^{gr.} de matières : or total 1 ^{mg.} 20, or % 6 ^{mg.}					
3 jours	—	—	30	—	— 4,433 — 1,44
8 jours	—	—	25	—	— 0,169 — 0,676

au bout de quinze jours, trois semaines, la réaction est négative.

Dans les premières heures, l'élimination fécale suivrait à peu près l'élimination urinaire, pour baisser beaucoup plus vite et disparaître plus rapidement.

Il est certain qu'une partie de l'or a pu échapper à

nos évaluations, tant pour la fixation dans les tissus du cobaye que dans l'élimination par les émonctoires du chien.

D'autre part, la question ne prenant intérêt que lorsqu'on la transporte dans le domaine clinique, il est évident que ces chiffres ne représentent qu'une chance de probabilité, comme d'ailleurs toute détermination faite sur les animaux de laboratoire et rapportée arbitrairement à l'homme, et à l'homme malade.

Nous prétendons seulement conclure que l'urine est en effet la grande voie d'élimination de l'or, que le tube digestif en est une certaine mais beaucoup moins abondante et plus brève, et que sous forme d'Allochrysine l'or semble s'éliminer un peu plus rapidement qu'on ne l'avait constaté jusqu'ici avec l'hyposulfite double d'or et de sodium.

CHAPITRE IV

ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS

I. — Action sur la nutrition.

L'étude de l'urine doit fournir bien d'autres facteurs que l'élimination du métal, facteurs qui, intéressant toute la nutrition, permettent de déceler l'action physiologique du médicament accumulé ou non sur tel ou tel organe. Cette action se traduit par des variations du poids, des digestions, de la composition de l'urine.

A. — ACTION SUR LA COMPOSITION DE L'URINE.

L'urine n'a été étudiée que lorsque les animaux furent habitués à un régime régulier. Il semble en effet illogique de prendre le premier vagabond venu pour type normal.

Nous n'avons entrepris les analyses qu'après nous être assurés que les chiens, rentrés depuis un mois au laboratoire, avaient repris et maintenaient leur poids, que leurs émonctoires avaient récupéré un rythme physiologique et que l'urine ne contenait pas d'éléments anormaux.

On sait, depuis les travaux de MM. A. Lumière et Che-

vrotier sur les « Variations dans la composition des urines du chien » que, la proportion d'urée, de phosphates et de chlorures éliminés par un chien normal, atteint de telles variations, qu'il est impossible d'affirmer qu'un médicament quelconque, administré au même chien, soit responsable de modifications dans le taux de ces divers éléments.

Nous nous sommes proposé de rechercher si les *coefficients urinaires* n'auraient pas une plus grande stabilité permettant de dépister l'action des produits médicamenteux sur le métabolisme de la nutrition.

Pour cela nous nous sommes attachés au dosage de l'N sous ses différentes formes, par les procédés réputés les plus précis.

L'urée, qui, pondéralement est le composé azoté le plus important de l'urine a fait l'objet de nombreuses recherches et discussions ayant pour but d'en fixer un mode de dosage satisfaisant.

Nous avons comparé sur vingt-deux dosages d'urée, les résultats donnés par la méthode de Ronchèse et celle de Fosse.

L'indice hypobromique de Ronchèse exprimé en urée, c'est-à-dire le dosage gazométrique opéré comparative-ment à une solution type d'urée, sur de l'urine déféquée au sous-acétate de plomb, et soustraction faite de la valeur de l'ammoniaque, exprimée en urée, fut toujours supérieur à l'urée dosée pondéralement à l'état de dixanthylurée selon la méthode de Fosse. Ce qui est naturel puisque l'hypobromite n'est pas spécifique, mais que sous son action la créatinine peut dégager 10 à 12 % de son azote qui sont imputés à l'urée. Mais les différen-

ces entre les résultats de ces deux méthodes sont entièrement irrégulières, et, il est impossible d'établir un rapport entre les deux procédés.

La différence %, rapportée à l'urée Fosse, peut varier de 44 à 1,3 alors que les autres formes de l'N dosées gardent des proportions comparables :

<i>Exemple :</i>	N. total.....	11.20	10.08
	N. hypobromite ...	17.17	14.48
	N. formol.....	0.51	0.63
	Urée Ronchèse....	16.06	13.15
	— Fosse.....	9.02	12.98
	Différence %.....	44	0.63

Les dosages simultanés des autres éléments azotés de l'urine, acide urique, créatinine auraient peut être fourni quelque clarté à ce sujet. Nous n'avons pas cru devoir les faire entrer dans le cadre de ce travail. Nous nous bornons à considérer l'indice hypobromique de Ronchèse comme une expression étrangère au dosage spécifique de l'urée réalisé par la méthode de Fosse bien que nous ayons eu souvent des résultats comparables, avec des différences % de 0,59 à 4, qui ne nous semblent pas dépasser les erreurs d'expérimentation. L'irrégularité des différences nous interdit cependant un rapprochement entre les deux expressions, et l'établissement d'un correcteur qui permettrait d'employer indifféremment l'une ou l'autre méthode (Tableau IV).

Les résultats des deux procédés n'ont eu de commun que la vérification des énormes variations de l'élimination uréique dans l'urine de chien.

Pour chercher une donnée stable, nous avons étudié le rapport azoturique, c'est-à-dire la mesure de l'utili-

TABLEAU IV

DOSAGES COMPARATIFS DE L'URÉE		
URÉE RONCHÈSE	URÉE FOSSE	DIFFÉRENCE % PAR RAPPORT A L'URÉE FOSSE
22.	21.47	2.54
31.49	22.80	38.
16.06	9.20	74.55
13.15	12.98	1.3
23.14	22.85	1.27
35.04	22.34	56.95
39.72	28.35	4.
67.96	51.10	33.
36.66	32.42	13.
40.27	42.64	5.5
30.50	30.30	0.66
3.40	3.38	0.59
19.20	18.51	3.73
43.03	40.71	5.7
17.70	17.45	14.03
19.31	11.32	71.59
45.29	28.64	58.21
29.42	25.40	19.41
12.81	11.42	1.21
21.24	17.57	20.97
28.33	24.	18.
16.26	16.02	1.5

sation des substances azotées par la comparaison de l'excrétion de l'urée à celle d'autres déchets azotés.

Soit : $\frac{N \text{ d'urée}}{N \text{ total}}$ ce rapport.

Pour doser l'N total nous avons choisi la micro-méthode de Kjeldahl appliquée selon la technique de Boivin (1).

Minéralisation : on opère sur un dixième de cc³ d'urine, soit 1 cc. d'urine diluée au dixième, dans un petit matras à long col et on ajoute :

1 cc³ d'acide sulfurique à 60° Baumé,

30 cg. du mélange : $\left\{ \begin{array}{l} \text{Sulfate de potasse} \dots\dots 1 \\ \text{Sulfate de cuivre} \dots\dots 0,1 \\ \text{Oxyde de mercure} \dots\dots 0,1 \end{array} \right.$

et un grenat pour assurer une ébullition régulière.

On chauffe prudemment d'abord, pour éviter la mousse : on chasse la vapeur d'eau, puis on chauffe un peu plus fort pour faire bouillir l'acide sulfurique mais en évitant le départ de SO³ afin de conserver sensiblement le cc. de SO⁴ H². On chauffe ainsi au micro-brûleur jusqu'à ce que le liquide ait pris une teinte bleu très clair exempt de jaune. Vingt minutes suffisent en général. Laisser refroidir jusqu'à commencement de cristallisation du sulfate de potasse ; à ce moment faire pénétrer 5 cc. d'eau distillée, agiter et réchauffer s'il y a lieu pour que la dissolution du bisulfate de potasse soit complète.

Distillation : Le liquide passe alors dans l'appareil à distiller, appareil dit de Parnas et Wagner (décrit dans la *Chimie Biologique* de Fontès et Derrien, p. 205).

(1) (*Bull. Soc. Chim. Biologique*. T. XI, 1929, p. 1368).

On rince le matras à trois reprises avec 2 cc. d'eau distillée. On déplace l'ammoniaque de la solution sulfurique en ajoutant 10 cc. du mélange suivant :

lessive de soude pure bouillie à 36 ° B., 2 v.

solution d'hyposulfite de soude à 200 gr. de sel pur par litre, 1 v.

L'hyposulfite est indispensable pour décomposer les dérivés ammoniacaux mercuriels formés.

On fait passer le courant de vapeur d'eau qui entraîne l'ammoniaque dans un erlenmeyer contenant une quantité connue A d'HCl N/50.

Après une dizaine de minutes d'ébullition, la distillation est terminée :

Dosage : On fait bouillir quelques minutes le contenu de l'erlenmeyer et on dose par la soude N/50 en présence de ronge de méthyl, la quantité d'HCl non saturé par l'ammoniaque cherchée, soit n le nombre de cc. de Na OH N/50.

Un dosage identique est fait sur la même quantité, en général 10 cc. d'HCL N/50.

$(A-n) \times 0,28 \times 10 =$ quantité d'N total cherché en gr. p. litre

Références : Cette méthode, avec l'appareillage que nous avons employé au Laboratoire de M. le Professeur Morel, a donné les résultats suivants dans différents dosages d'N.

Glycocolle : matière	0 ^{gr} -005395	Glycocolle : matière	0 ^{gr} -00711
N % trouvé.	18,42	N % trouvé.	18,90
calculé.	18,66	calculé.	18,66
Pyridine : matière.	0 ^{gr} -00694		
N % trouvé..	17,4		
calculé..	17,72		

De telles références devaient fixer notre choix pour cette méthode rapide et toute nouvelle à Lyon.

(Conférence de M. le Professeur Morel). (*Soc. Chim. Lyon*, 19 décembre 1930).

L'élimination de l'N total, ainsi évaluée, varie dans des proportions comparables à celles de l'urée, c'est-à-dire ne permettant aucune affirmation sur l'influence des médicaments.

Le rapport azoturique :

$$\frac{\text{N d'urée (Fosse)}}{\text{N. total (micro-Kjeldahl)}}$$

n'est pas plus stable que ses facteurs.

$$\text{Le rapport : } \frac{\text{N d'urée (Ronchèse)}}{\text{N total (micro Kjeldahl)}}$$

présente des variations plus atténuées, ce qui ne nous étonne pas puisque l'urée ne s'y trouve pas nettement différenciée. Mais, il nous semble encore sujet à des variations trop grandes pour servir de base à des conclusions sur des modifications thérapeutiques du métabolisme de la nutrition. Et même, le pourrait-il, que nous dirions seulement que les doses données d'Allochrysine et de Cryptargol n'ont pas amené de perturbations.

Le précédent rapport n'est pas parfait, il n'est pas homogène, puisque le dénominateur N total comprend des fractions d'N (purique et créatinique) qui ne participent pas à l'uréogénèse des protides.

Nous avons cherché si le *coefficient de Maillard* serait enfin ce rapport constant qui nous permettrait de déceler l'action médicamenteuse...

Ce rapport, auquel les travaux de Lanzenberg, Portes, MM. les Professeurs Savy, Froment et L. Velluz ont

TABLEAU V

VARIATIONS DE LA COMPOSITION DE L'URINE				
Chien N° 1 témoin. — Poids....	19 kg.	19.500	20 200	21.100
Urines 24 heures	500 cc.	400 cc.	375 cc.	420 cc.
N formol.....	1.633	1.966	0.513	0.63
N hypobromite.....	25.5	35.6	17 17	14.48
Coefficient de Maillard	6.4	5.5	2.98	4 3
N total.....	12.88	21.28	11.20	10 08
Urée Ronchèse	22	31.49	16.06	13.15
Urée Fosse.....	21.47	22.8	9 2	12.98
Rapport azoturique {	Ronchèse 79 ‰	68.9‰	66 81	60
	Fosse ... 77.77	49	38	60
Phosphates	1.78	1.86	1.32	0 85
Chlorures	5.20	4.4	2.4	2 gr.
Albumine.....	—	—	—	—
Cylindres	—	—	—	—
Sucre	—	—	—	—
Acétone.....	—	—	—	—
Pigments biliaires.....	—	—	—	—
Acides biliaires	—	—	—	—
Sang	—	—	—	—
Réaction	alcaline	acide	alcaline au tournesol acide à la phtoléine	acide

TABLEAU VI

VARIATIONS DE LA COMPOSITION DE L'URINE APRÈS INJECTION D'ALLOCHRYSINE

Chien No 2	7 novembre 1930	13 novembre 1930	24 novembre 1930	25 novembre 1930	26 novembre 1930 (1)	27 novembre 1930 (2)	4 ^{er} décembre 1930	8 décembre 1930	15 décembre 1930	6 janvier 1931
Poids.....	5 kg 700	6 kg	6 kg 100	»	6 kg	6 kg	6 kg 200	6 kg 500	6 kg 500	6 kg 600
Urines, 24 heures.....	120 cc	75 cc		100 cc	100 cc	85 cc	110 cc	150 cc	130 cc	190 cc
N formol.....	0,9688	4 gr 25		1,33		1,38	3,35	1,041	3,842	0,879
N hypobromite.....	25,91	44,16		42,57		70,93	43,83	42,50	38,68	22,5
Coefficient de Maillard	3,73	9,62		3,36		1,94	7,47	2,44	9,85	3,9
N total.....	14 gr	23,38		25 gr 76		44,80	37,24	27,86	18,76	13,44
Urée Ronchèse.....	23,14	35,048		39,72		67,96	36,66	40,27	30,50	20,64
Urée Fosse.....	22,85	22,34		28,35		51,10	32,42	42,64	30,3	
Rapport { Ronchèse.	73,45	69,8		76 %		70,6	45,78	14,46	70,46	71,5
azoturique { Fosse....	73,50	44,50		48		53,25	43,50	15,30	69,40	
Phosphates.....	0 gr 32	2 gr 66		1 gr 56		1,46	3,17	1,96	1,77	0,45
Chlorures.....	9 gr 6	12,4		3 gr 20		6 gr	5 gr	7,4	3,2	3 gr
Albumine.....	—	—		—	trace < 0 gr 03	—	—	—	—	—
Cylindres.....	—	—		—	—	—	—	—	—	—
Sucre.....	—	—		—	—	—	—	—	—	—
Acétone.....	—	—		—	—	—	—	—	—	—
Sang.....	—	—		—	—	—	—	—	—	—
Pigments biliaires....	—	—		—	—	—	—	—	—	—
Acides biliaires.....	—	—		—	—	—	—	—	—	—
Réaction.....	acide	alcaline		acide	acide	acide	—	acide	—	acide

(1) On constate au microscope une énorme quantité d'acide urique.

(2) Même remarque que le 26 novembre 1930.

donné une grande importance physiologique, soit comme coefficient d'imperfection uréogénique, soit comme témoin d'acidose exprime :

$$\frac{\text{N ammoniacal} + \text{N aminé}}{\text{N uréique} + \text{N du numérateur}}$$

et se calcule par :

$$\frac{\text{acidité libérée par le formol, exprimée en N (Ronchèse)}}{\text{N dégagé par l'hypobromite après défécation (Ronchèse)}}$$

Soit : $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromique}}$

Le coefficient de Maillard ne nous a pas donné de résultats plus satisfaisants que le précédent rapport.

Les *dosages de phosphates et de chlorures* effectués selon les méthodes habituelles : titrage par nitrate d'urane avec teinture de cochenilles et touches au ferrocyanure comme indicateurs, et méthode Charpentier, Volhard confirment les résultats publiés en 1903 par MM. Lumière et Chevrotier.

La proportion des éléments normaux de l'urine ne permet pas de prêter une action quelconque à l'Allochry-sine sur les phénomènes d'assimilation.

Voyons (tableau VI, chien 2) si l'apparition d'éléments anormaux révèle quelques troubles spécifiques. Seules des traces l'albumine légères et éphémères soulignent l'action élective de l'or sur le rein. La quantité d'acide urique qui nous a frappé, à l'examen microscopique, bien que l'on sache l'urine de chien assez concentrée en cet acide, témoigne d'une indisposition du foie, règle générale pour un organisme qui lutte contre une intoxication.

B. — ACTION SUR LES DIGESTIONS.

La nutrition pourrait être influencée par le simple fait que l'or passant dans le tube digestif agirait sur les digestions. D'autre part, il pourrait y avoir intérêt à administrer l'Allochrysine *per os*.

Nous avons fait ingérer la dose considérable de 0 gr. 20 d'Allochrysine par kg. de poids à des cobayes. Ils n'ont manifesté aucun trouble immédiat. Le lendemain le poids fléchissait légèrement, 20 à 25 gr. pour des animaux de 550 gr. et ceux-ci restaient immobiles, avec un rythme cardiaque accéléré : 120 pulsations, pas d'élévation de température (37°8), une respiration courte un peu ralentie (46 respirations à la minute). Trois jours après les cobayes avaient repris toute leur apparence de santé, le poids augmentant, pulsations et respirations reprenant un rythme normal : 82 et 60. La muqueuse buccale paraissait intacte, et, pendant les quatre mois que nous les avons suivis, ces cobayes ont continuellement augmenté de poids. Cette dose énorme de 0,20 gr. par kg. n'a produit qu'un malaise passager, il est possible qu'elle ait simplement gêné la digestion.

Afin de nous en rendre compte, nous avons essayé de suivre *in vitro* différentes phases des phénomènes digestifs en présence de diverses concentrations d'Allochrysine.

De telles expériences sont nécessairement morcelées pour n'apprécier à la fois que l'une des actions de chaque agent sur un produit déterminé, et faites en milieu stérile afin d'éliminer toute action microbienne.

1° Digestion pepsique :

La digestion pepsique fut appréciée par l'hydrolyse de la fibrine sous l'influence de suc gastrique artificiel (1).

Considérant une concentration approximative (2) de 300 cc. de suc pour 1000 de contenu gastrique, nous avons préparé une série de tubes stériles (3) contenant chacun :

10 cc. de suc, 20 cc. d'eau, et 1 gr. de fibrine

L'Allochrysine est dissoute dans l'eau à différentes concentrations, on ajoute le suc et la fibrine, les tubes sont mis à l'étuve à 38° et examinés ensemble.

La dose considérée comme sûrement toxique par voie sous cutanée, 0 gr. 10 par kg de cobaye, grossièrement rapportée à l'homme de 60 kgs, soit 6 gr., supposée diluée dans 1000 gr. de contenu stomacal, est représentée dans un tube n° 1.

Une dose de 6 gr. dans n° 1 par $\frac{6 \times 30}{1000} =$				0 gr. 18
—	4 gr.	—	2.....	0 gr. 08
—	2 gr.	—	3.....	0 gr. 06
—	1 gr.	—	4.....	0 gr. 03

dans une tube n° 5, ne contenant pas d'Allochrysine, la fibrine est digérée après dix-huit heures d'étuve.

(1) Suc gastrique artificiel ou pepsine chlorhydrique. Derrien et Fontès, p. 103. (4 gr. de pepsine dans 1 litre d'acide chlorhydrique à 2 p. 1.000).

(2) Hugounenq (L.). Précis de Chimie physiologique et pathologique, 1921, p. 201.

(3) Remarque Le suc est préparé dans des récipients stériles, avec de l'acide stérilisé, les solutions d'antiseptiques et la fibrine sont stérilisées à part et le mélange est fait avec les précautions classiques d'asepsie.

Au même moment,

dans les tubes n^{os} 1 et 2 elle n'est pas digérée ;
dans le tube n^o 3 elle est mal digérée, gonflée seulement et superficiellement attaquée ;
dans le tube n^o 4 elle est digérée comme dans le tube témoin.

Si l'ingestion de 2 gr. d'Allochrysine peut gêner la digestion pepsique, il faut remarquer que cette dose est considérable et que, puisque un gramme n'a pas d'inconvénient, la voie buccale peut avoir un réel intérêt et nous poursuivons l'étude des digestions.

2^o *Digestion pancréatique :*

Du rôle multiple qu'a le suc pancréatique dans la digestion, nous avons isolé les deux actions que nous pouvions contrôler avec quelque netteté.

A) Digestion trypsique des protéines par hydrolyse de la fibrine ;

B) Action amylolytique sur l'emploi d'amidon, évaluée par le dosage du maltose formé.

A : Supposant les 300 grammes (1) de suc pancréatique sécrété en vingt-quatre heures, réparti sur trois repas de 1000 gr., le suc artificiel (2) a été divisé à raison de 1 cc. dans des tubes contenant 9 cc. d'eau plus ou moins chargée d'Allochrysine et 0 gr. 10 de fibrine. Le milieu est stérile. On examine après dix-huit heures d'étuve à 38°.

(1) Hugounenq (L.) : p. 2 ; p. 221.

(2) Derrien et Fontès : (1) : p. 117. (Pancréatine, 1 gr. ; Eau chloroformée, 500 gr. ; Carbonate de sodium, 2 gr. 5).

Dans le tube :

N° 1	6 gr.	d'All.	p ^r 1000,	soit 0,06,	la fibrine n'est pas digérée.
2	4	—	—	— 0,04	— n'est pas entièrement digérée,
3	2	—	—	— 0,02	— est presque entièrement digérée,
4	1	—	—	— 0,01	— est entièrement digérée.

Comme la digestion pepsique, la digestion trypsique des protéines n'est entravée que par des doses énormes d'Allochrysine.

B : L'action amylolytique fut appréciée par la quantité de maltose formé sur 1 gr. d'empois d'amidon stérile à 10 % par v gouttes de solution de pancréatine à 1 p. 100 dans de l'eau distillée stérilisée en présence de 9 cc. d'eau chargée d'Allochrysine.

Les dosages ont été faits après cinq heures d'étuve à 38°, alors que l'empois paraissait complètement digéré dans les tubes témoins.

Les réactions de la liqueur de Fehling n'étant pas nettes en présence de nos thiodérivés, nous avons employé la méthode de dosage précis de G. Bertrand (1) :

10 cc. du produit digéré sont d'abord déféqués par le réactif de Patein et Dufau (modifié par Denigès) (2) en insistant sur l'élimination des dernières traces de Hg par la poudre de zinc et la redissolution de l'oxyde de zinc par addition de lessive de soude au filtrat.

Le volume est doublé et après ébullition de nos 20 cc. de solution sucrée avec 20 cc. de liqueur cuivrique et 20 cc. de liqueur sodique, nous n'avons pas filtré sur amiante, mais centrifugé et décanté suivant la méthode de M. le Professeur Morel.

(1) G. Bertrand et Thomas, Guide pour les manipulations de chimie biologique (3^e édition, 1919, p. 85).

(2) Derrien et Fontès, p. 332.

Le précipité est alors dissout dans la liqueur ferrique et le titrage par le permanganate offre un virage très net.

Considérant que un litre de liqueur permanganique équivaut à 10 gr. de cuivre, on a facilement la quantité de cuivre en milligrammes, d'où un tableau de correspondance (1) indique la quantité de maltose.

Dans le tube témoin :

		Liqueur permanganique	Cu en mg.	Maltose
		4 cc 85	48,5	43,5
N° 1	2 gr. d'Allochrysine pour 1000.....		39	36
2	1 gr. — —		42	38
3	0 gr. 50 — —		46	42
4	0 gr. 25 — —		48	43-44

Il est beaucoup plus attrayant de suivre un dosage, on vérifie bien mieux l'action de l'Allochrysine, on voit qu'elle est nulle sur la digestion d'un hydrate de carbone à 0 gr. 25 p. 1000, à peine sensible à 0 gr. 50 et bien peu sévère à un gramme et même deux grammes.

3° Digestion diastasique :

Des études analogues ont été faites avec une solution de diastase à 1 p. 100, les résultats sont en tous points comparables aux précédents. L'action de l'Allochrysine est seulement un peu plus nette sur le pouvoir amylolytique de la diastase que sur celui du suc pancréatique.

		Seule la diastase forme	42 gr. de maltose
avec 0 gr. 25 d'Allochrysine pour 1000 :	39 gr.	—	
— 0 gr. 50 — — —	36 gr.	—	
— 1 gr. — — —	32 gr. 5	—	
— 2 gr. — — —	28 gr.	—	

(1) A. Morel, Précis de technique chimique à l'usage des laboratoires médicaux, 1909, p. 347.

Si loin qu'elles soient, dans leur rigidité d'expériences *in vitro*, de la réalité, ces études permettent de conclure que si les phénomènes de la digestion sont gênés par de trop fortes doses d'Allochrysine, des doses moyennes de 50 centigrammes n'ont que très peu d'influence et que 25 centigrammes d'Allochrysine n'entravent nullement les réactions protéolytiques et amylolytiques.

Remarque :

1° Les essais préliminaires furent faits par la réaction à l'iode.

l'empois + de l'eau iodée → une coloration bleue

l'empois digéré + de l'eau iodée → brun franc

à partir de un gramme d'Allochrysine p. 1000, le produit de la digestion + eau iodée → coloration rouge vineuse indiquant un mélange de dextrine et d'amidon non encore digéré.

2° Lors de la précipitation de la liqueur sucrée par le réactif de Patein :

oxyde mercurique rouge + NO^3H .

+ lessive de soude.

Dans le tube n° 4 0 gr. 25 d'All., on observe un louche jaune.

— 2 et 3 0 gr. 50 et 1 gr. d'All., on observe un précipité marron.

— 1 et 2 gr. d'All., on observe un précipité brun abondant.

C. — VARIATIONS DE POIDS.

A la suite d'ingestions, comme d'injections sous cutanées de très fortes doses d'Allochrysine, nous avons vu le poids fléchir, mais reprendre assez vite et augmenter régulièrement.

Le chien n° 2 (tableau VI) pèse 6 kgs, reçoit 0 gr. 183 d'Allochrysine, perd 100 grammes, il les récupère et au delà en sept jours.

Le cobaye n° 1369 (tableau II) 570 grammes, après deux injections de 0 gr. 10 par kg, perd en cinq jours 110 grammes, puis reprend peu à peu et, en deux mois, tout en subissant quinze injections de 0 gr. 10, atteint 656 grammes.

Le cobaye n° 1370 pèse 470 grammes, vingt-quatre heures après avoir reçu 0,02 d'Allochrysine : 435 grammes, malgré les doses croissantes pendant deux mois jusqu'à une quantité totale de 1 gr. 34 par kg, il augmente, avec un peu d'irrégularité, mais finit par atteindre 480 grammes.

Dans les quarante-huit heures suivant l'injection d'une seule dose de 0,08 à 0,11, essayée sur une dizaine de cobayes, nous avons toujours vu le poids baisser de 4 à 8 p. 100.

Le poids est constamment diminué, c'est là un fait brut que l'étude des digestions et de la composition urinaire sont insuffisants à expliquer. Il faut pourtant accuser l'injection puisque les animaux témoins, de même élevage et vivant dans les mêmes conditions, mais sans absorber d'Allochrysine, augmentaient régulièrement de poids. Ainsi, pendant que les cobayes 1369 et 1370 étaient en traitement, des témoins de même sexe et sensiblement de même poids initial, passaient de 575 à 655 grammes et de 450 à 535 grammes.

Mais nous ne pouvons pas affirmer que l'injection d'Allochrysine amoindrisse la nutrition, parce que nous ne savons pas la proportion exacte de nourriture absorbée quotidiennement par chaque animal. Il est possible, il est même probable que ce traitement à doses pré-

toxiques, ait provoqué des troubles « nerveux », qui auront simplement « coupé l'appétit » de nos cobayes.

Il faut remarquer que les doses incriminées qui sont en moyenne de 0 gr. 10 par kg, si elles étaient rapportées à l'homme de 60 kgs, feraient six grammes, ce qui représente trente fois la dose maxima employée en clinique et soixante fois la dose thérapeutique courante.

C'est d'ailleurs un fait bien connu que les malades traités par l'Allochrysine augmentent de poids, et dans la proportion de 84 p. 100 (1) des cas.

Nous avons voulu comparer sur les cobayes l'effet des doses thérapeutiques à celui des doses toxiques. Nous injections la plus forte dose utilisée en clinique, 0 gr. 20 pour 60 kgs, ce qui, pour un cobaye de 370 grammes, nous faisait diluer 1 mmgr. 24 d'Allochrysine dans du sérum physiologique. Après huit injections semblables espacées sur deux mois, notre cobaye, après avoir perdu un peu lors des premières injections, pesait 420 grammes. Mais ce résultat est déjà plus ou moins faussé et la suite du traitement, comme d'autres expériences entreprises au même moment, est nulle car une épidémie s'est mise à décimer notre clapier.

Pour ce fait particulier, l'importance n'est pas grande puisque la clinique a devancé le laboratoire et obtenu des résultats concluants.

Remarquons, d'autre part, que la baisse de poids observée est immédiate et ne dure pas, qu'elle est imputable plus peut-être à l'injection qu'à l'Allochrysine et que des animaux sains n'ont pas les mêmes raisons

(1) Observations de MM. Lumière, Gélibert et Boissel, publiées par H. Mollard, 1929.

que les malades pour ressentir les bienfaits d'un médicament que chez eux l'inutilité même condamne.

II. — Action sur la respiration et la circulation.

Les deux cobayes, chez qui nous avons accumulé de l'Allochrysine, montrent de façon constante de la polypnée silôt après l'injection, mais, au bout de vingt-quatre heures, le rythme normal est récupéré.

Ce n'est que lorsque l'intoxication devient massive, par six ou sept doses para-mortelles déjà supportées, que la polypnée demeure plusieurs jours.

A ce moment les pulsations qui, elles aussi, sont accélérées par l'injection, gardent une fréquence au-dessus de la moyenne.

La température n'est pas influencée, nous l'avons toujours vue osciller autour de 38°, variant plutôt avec la température du laboratoire qu'en fonction des doses injectées.

Sur les nombreux cobayes qui ont reçu une seule dose mortelle ou non, nous avons vu, de façon générale, le rythme respiratoire momentanément accéléré ; les mouvements du cœur se précipiter un peu mais de façon beaucoup moins nette et plus éphémère que ceux de la respiration.

Enfin nous avons très souvent vu nos cobayes s'agiter, grogner, puis s'immobiliser et trembler un peu.

Un cobaye n° 3, mâle, 250 grammes, qui reçut d'emblée la dose de 0 gr. 15 par kg, présenta immédiatement une très forte polypnée suivie de dyspnée, une demi-heure après l'injection, 105 respirations ; une heure et demie après, 125 ; trois heures après, 112 ; vingt-

TABLEAU VII

ACTION SUR LA RESPIRATION ET LA CIRCULATION						
DATES	INJECTIONS	NOMBRE de respirations		NOMBRE de pulsations		OBSERVATIONS
		Avant	Après	Avant	Après	
Cobaye N° 1369						
11/2/1930	1 ^{re} ... 0,10	56	½ h après 90 7 h — 80 22 h — 57	75	89 95 82	Tremble un peu puis se calme.
13/2/1930	2 ^e ... 0,10	55	½ h — 74 5 h — 43 24 h — 62	81	83 94 85	Aspect normal, mange.
17/2/1930	3 ^e ... 0,10	54	1 h — 70 24 h — 60	88	100 85	S'agite. Aspect normal.
21/2/1930	4 ^e ... 0,10	60	1 h — 88 24 h — 63	90	115 89	S'agite, tremble puis s'immobilise. Respiration pénible, irrégulière.
	5 ^e , 6 ^e , 7 ^e , 8 ^e , 9 ^e , 10 ^e	polypnée constante, 70 à 90		pulsations accélérées 90, 100		
1 ^{er} /4/1930	12 ^e ... 0,10	70	½ h — 78 24 h — 69	85	90 94	Mouvements brusques incoordonnés.
5/4/1930	13 ^e ... 0,10	58	½ h — 82 24 h — 80	88	99 102	Mouvements brusques incoordonnés qui persistent une heure.
11/4/1930	14 ^e ... 0,10	62	½ h — 78	95	107	Agité, frissons.
14/4/1930	15 ^e ... 0,10					Mouvements brusques incoordonnés des quatre membres. — Une heure après s'immobilise, en boule, le poil hérissé, tremble par petites secousses.
Cobaye N° 1390						
18/2/1930	1 ^{re} ... 0,02	60	96	95	117	S'agite, respiration irrégulière.
10/3/1930	6 ^e ... 0,08	70	89	105	111	Agité au début, s'immobilise.
12/3/1930	7 ^e ... 0,10	82	108	109	128	S'agite, grogne, tremble.
28/3/1930	12 ^e ... 0,16	75	86	88	95	Tremblements généralisés puis immobilité.
5/4/1930	13 ^e ... 0,10	68	90	97	125	S'immobilise en boule, hérissé et tremble.
11/4/1930	14 ^e ... 0,13	64	88	93	100	Respirations irrégulières, pénibles.

quatre heures après, 120 respirations pénibles, l'animal est « essoufflé », haletant, il s'agite et gémit ; quarante-huit heures après les respirations redeviennent à peu près normales, 68 ; les pulsations qui avaient suivi l'accélération des respirations restent à 120. Au bout de quatre jours le cobaye meurt. On trouve de fortes hémorragies pulmonaires.

CHAPITRE V

DÉTERMINATIONS EXPÉRIMENTALES DES DOSES TOXIQUES

En janvier 1927, en présentant l'Allochrysine, dans une communication à l'Académie des Sciences, MM. A. Lumière et F. Perrin disaient (1) : « Il faut dépasser la dose de 0, 10 centigrammes par kilogramme d'animal chez le cobaye pour observer un effet toxique. »

Au début de nos expériences, nous avons vu que cette dose pouvait être supportée au moins quinze fois en injections bi-hebdomadaires de 0 gr. 10 chacune,

Que :	0 gr. 16	tuait un cobaye (n° 1372)	en 3 jours
	0 gr. 15	—	(n° 3) en 4 —
	0 gr. 13	—	(n° 1396) en 2 —
	0 gr. 11	—	(n° 1363) en 3 —
	0 gr. 11	—	(n° 1362) en 2 —

Ces expériences, faites au printemps 1930, vérifient seulement que au-dessus de 0 gr. 10 par kg. l'Allochrysine provoque une intoxication certaine et, la coupe histologique nous expliquera, par les lésions produites, les raisons de cette intoxication.

Mais cela n'est pas déterminer une toxicité. « Quand

(1) C. R. T. 184, n° 5, janvier 1927, p. 181.

on a l'intention de rechercher la toxicité d'une substance, dit le Professeur Launoy (1), il est entendu que l'on désire déterminer par la voie expérimentale, la plus petite dose qui, introduite dans un organisme vivant, par une voie donnée, produit sûrement la mort de celui-ci en un temps plus ou moins long. »

Le délai de sept jours fixé par le Codex limite seulement la dose qui n'est pas immédiatement mortelle, sans tenir compte des troubles, peut-être profonds, que l'animal sain supporte tant bien que mal un certain temps.

Cette notion du temps maximum d'observation, sans importance pour des toxiques qui tuent rapidement, alcaloïdes, poisons du système encéphalo-bulbaire, prend une grande valeur lorsqu'il s'agit de poisons plus spécialement tissulaires qui déterminent la mort par la désintégration continue mais lente d'un organe important telle que le foie (As), le rein (Hg).

Pour certains composés arsénicaux, M. Launoy a pris une limite de trente jours. Nous avons observé le même délai pour les dérivés de l'or et de l'antimoine.

Nous nous sommes proposé d'établir la plus petite dose mortelle pour le cobaye.

L'Allochrysine fut administrée par voie sous-cutanée puisque c'est là un de ses avantages.

Les injections ont été faites avec des solutions à 1 p. 10, 1 p. 100, 1 p. 1000, dans de l'eau physiologique stérile diluée de façon à ce que le mélange reste sensiblement isotonique.

Les doses calculées par kilogramme d'animal furent

(2) Launoy. Cours de pharmacodynamie. (Guillon, Paris).

mesurées par dixièmes de centimètre cube afin d'atteindre le dixième de milligramme, tout en réduisant le volume des solutions injectées. « Il ne faut pas, en effet, introduire un élément mécanique qui vienne se surajouter à la toxicité propre de la substance et fausser les résultats dans un sens ou dans l'autre. »

Dans une telle détermination on remarque bien vite que les individus de l'espèce donnée ont une sensibilité très différente, et que si on aborde les essais dits « biologiques » d'un médicament, la question se complique pour tenir compte des différences individuelles, en pratique du pourcentage d'individus présentant la même sensibilité. Le principe de ces essais est le suivant : « étant donné un composé C, celui-ci, injecté à un individu d'une espèce donnée, par une voie convenue, et à concentration fixée par kilogramme du poids du corps, doit laisser l'individu vivant après un temps T. fixé. » « On peut critiquer ce principe parce que tout est critiquable, dit M. Launoy mais, jusqu'ici, rien n'a été donné de mieux pour le remplacer. »

La difficulté consiste à fixer la dose « minima mortelle » et quand bien même, elle le serait pour un grand nombre d'individus, on ne peut jamais être certain d'obtenir la mort par son application à un nouvel individu de la même espèce ; la même incertitude pèse sur la dose de survie.

Nous avons cherché le pourcentage de survies dans des groupes homogènes de cinq animaux provenant du même élevage, ayant à peu près même âge et même poids, et pour des doses variant de 0 gr. 01 à 0 gr. 11 par kilogramme.

Nous voulions fixer la dose que, d'une façon habituelle, dit M. Launoy, « on a convenu de définir comme étant la dose *minima mortelle*, celle qui, injectée à un assez grand nombre d'animaux, tue cinquante pour cent des animaux du groupe. J.-W. Trevan propose de désigner cette dose minima léthale par le symbole D. L. 50. »

Il est évident que plus le nombre des animaux injectés est élevé, plus les causes d'erreur pour cent dues aux résistances individuelles sont diminuées. Ce nombre étant nécessairement réduit, il convient de calculer les limites dans lesquelles se tiennent les erreurs possibles pour un nombre d'animaux donné ; pour cela on applique une formule de statistique appelée « étalon de déviation ». Nous avons aussi essayé de déterminer pour l'Allochrysine, ce que J.-H. Burn (1) appelle la « standard déviation ».

Mais nous nous sommes heurtés à des difficultés pratiques insoupçonnées.

Nous avons vu, dans plusieurs séries, des cobayes témoins apparemment sains qui mouraient, on a incriminé les premières chaleurs, puis les premiers froids, nous avons recommencé deux et trois fois à différentes saisons et avec des cobayes de différents élevages.

Enfin, nous avons eu deux groupes de séries de cinq cobayes, bien établis, c'est-à-dire que chaque fois nous avions vingt-trois cobayes (quatre séries de cinq et trois témoins) homogènes, provenant du même élevage, ayant ensemble passé plusieurs jours au laboratoire

(1) J.-H. Burn. *Methods of Biological assay. Oxford Medical Publications.*

et atteint sensiblement le même poids. Après un mois d'observation nous avons eu les résultats suivants :

Premier groupe : les trois témoins survivent :

Série	I.	—	Pour 0 gr. 03 d'Allochrysine par kg.	5	vivent.
—	II.	—	0 gr. 05	—	2 morts.
—	III.	—	0 gr. 06	—	3 —
—	IV.	—	0 gr. 07	—	5 —

Deuxième groupe : les trois témoins survivent :

Série	I.	—	Pour 0 gr. 015 d'Allochrysine par kg.	5	vivent.
—	II.	—	0 gr. 035	—	5 —
—	III.	—	0 gr. 04	—	2 morts.
—	IV.	—	0 gr. 055	—	2 —

Alors le résultat des coupes histologiques pratiquées sur les victimes a dévoilé que nos expériences étaient faussées par une épidémie de clapier !

Une infection intercurrente a donc compliqué de façon inextricable la détermination expérimentale des doses toxiques d'Allochrysine, et nous le savons trop tard pour recommencer de tels essais sur un clapier neuf.

Cette laborieuse ignorance permet seulement de rappeler combien les essais physiologiques exigent de précautions.

Pour une expertise toxicologique ou un dosage, la chimie fait un contrôle sévère des réactifs ; la biologie, pour pallier à cette impossibilité, exige que l'on tienne compte des différences individuelles, aussi, applique-t-on de plus en plus les calculs de statistique aux différents « standard ». Mais encore faut-il que les nombreux échantillons soient sains, et comment

soupçonner que des cobayes soient infectés quand ils ont toute apparence de santé et que, pendant plusieurs jours ils augmentent de poids ?

La coupe histologique fut ici un ultime contrôle, nécessaire pour éviter de grossières erreurs.

En fait, nous ne savons rien de plus qu'en 1927 sur la toxicité de l'Allochrysine chez le cobaye.

Quand on a appliqué l'Allochrysine en clinique, on a, bien entendu, laissé une marge énorme entre les doses évaluées par rapport au poids du cobaye et de l'homme.

Aucune loi, dit le Professeur Launoy, ne permet actuellement de définir le rapport entre la toxicité d'une drogue chez un animal et la toxicité de celle-ci chez l'homme. On sait que l'homme est en général plus sensible que l'animal. »

Le calcul simpliste de la dose toxique proportionnellement aux poids est depuis trop longtemps condamné pour être encore utilisé. Claude Bernard (1) déjà s'élevait contre le « fait de rapporter la dose toxique d'un poison au poids de l'animal et surtout de comparer la dose toxique pour un kilogramme d'animal d'une espèce A à la dose toxique de ce même poison pour un kilogramme d'une espèce B. »

Un résultat vaut pour une espèce animale et non pour une autre, de plus, ce qui est vrai pour l'adulte ne l'est plus pour le jeune.

Nous trouverons peut-être un élément de rapprochement entre les animaux de différentes espèces, en nous

(1) Leçons de Médecine expérimentale.

souvenant que tous, l'homme comme les autres, sont des « machines à comburer ». L'expérimentation a montré que l'unité de surface rayonne des quantités de chaleur, sinon égales, du moins, pas très différentes chez les animaux de tailles très variables (350 à 500 calories par heure en moyenne). Les surfaces ne sont pas équivalentes entre elles, la peau nue ou couverte de poils rayonne des quantités de chaleur différentes.

« Il en résulte que, si nous faisons l'hypothèse que les phénomènes d'intoxication sont réglés par les phénomènes de thermogénèse, nous devons comparer non les poids mais les surfaces ».

Par ailleurs, il est évident que le poison dans l'organisme ne se répartit pas en poids mais en surface et qu'enfin les émonctoires, l'intestin en particulier, doivent être considérés, non dans leur poids mais dans leur surface.

Le Professeur Benjamin Moore, de Liverpool, d'après les données générales de thermogénèse, a conclu que les drogues agissent sur deux individus différents, non pas proportionnellement à leur poids, mais à leur surface, c'est-à-dire proportionnellement à la puissance $\frac{2}{3}$ de leur poids.

Il propose de calculer la surface d'après la formule :

$$S = K P^{\frac{2}{3}}$$

K étant une constante qui pour les animaux à sang chaud égale 12, soit une dose toxique à déterminer pour un animal d'espèce A, de surface S, de poids P,

la dose toxique x pour un animal d'espèce B, de surface S' et poids P' , est calculée d'après la formule :

$$\frac{a}{x} = \frac{S}{S'} = \frac{K P^{\frac{2}{3}}}{K P'^{\frac{2}{3}}}$$

$$\frac{a}{x} = \left(\frac{P}{P'} \right)^{\frac{2}{3}}$$

Le calcul de la puissance $\frac{2}{3}$ d'un tel rapport est aisé par logarithmes.

L'exemple de l'Atoxyl, cité par le Professeur Launoy est éloquent pour prouver la valeur de ce rapport.

La dose supportée par un rat de 140 grammes est de 0 gr. 02, pour un homme de 70 kilos la dose devrait, par rapport au poids, être de : $\frac{0,02 \times 70.000}{1000} = 10$ grammes, ce qui est absurde; l'injection d'atoxyl ne dépasse pas habituellement la dose de un gramme.

Si on applique la formule de Moore: $\frac{P}{P'} = \frac{1}{500}$

$$\frac{S}{S'} = \left(\frac{P}{P'} \right)^{\frac{2}{3}} = \text{sensiblement } \frac{1}{63}$$

$$\frac{a}{x} = \frac{1}{63}$$

$$x = a \times 63 = 0,02 \times 63 = 1,26, \text{ ce qui est normal.}$$

Le même calcul appliqué à l'Allochrysine, pour la dose minima léthale DL.50, d'ailleurs faussement évaluée, puisque les cobayes étaient alors en état d'infection, à 0,05 pour un cobaye de 400 gr., fixera pour un homme de 70 kilos la dose minima léthale : DL.50.

$$\text{à } x \text{ est tel que } \frac{0,05}{x} = \left(\frac{400}{70.000} \right)^{\frac{2}{3}} = \text{sensiblement } \frac{1}{31}$$

$$\text{d'où } x = 0,05 \times 31 = 1 \text{ gr. 55}$$

Jamais, naturellement, cette dose, mortelle une fois sur deux, n'a été expérimentée chez l'homme, mais la clinique se montre très prudente de s'en tenir à des doses dix à quinze fois plus faibles.

Cette façon d'appliquer une dose toxique d'une espèce à une autre, ne donne encore qu'une indication de probabilité, la surface n'étant pas le seul facteur de différences de toxicité selon les espèces animales.

On voit qu'il intervient dans ces variations de nombreux facteurs de désintoxication de l'organisme par ses propres moyens, élimination, destruction, actions d'oxydations, etc., les raisons humorales, pouvoir de liaison ou de destruction du sérum sanguin avec les substances médicamenteuses, toutes les transformations d'une drogue varient suivant l'espèce animale et même avec chaque individu.

Néanmoins cette notion de surface a un intérêt puisqu'elle explique pourquoi un gros animal est moins résistant qu'un petit, c'est parce que sa surface d'élimination est, toute proportion gardée, bien plus faible, et aussi pourquoi on peut guérir certains animaux de laboratoire d'infections expérimentales en injectant une dose x d'un produit, tandis que à même concentration, chez un gros animal, la guérison ne sera pas obtenue. La concentration possible dans les deux cas est sous la dépendance de l'aire d'élimination.

Ainsi, un animal huit fois plus lourd qu'un autre ne reçoit pas huit fois la dose supportée par le premier, mais seulement $8^{\frac{2}{3}}$ soit $\sqrt[3]{64} = 4$ fois. La concentration, dans le cas du gros animal sera donc de la moitié de celle du petit. Ce qui explique les succès constatés en chimiothérapie, de la « stérilisans magna » d'Ehrlich, quand on passe de l'expérimentation sur les petits animaux de laboratoire aux grands animaux ou à l'homme.

Aussi la stérilisation d'un grand organisme s'obtient-elle généralement par des injections successives de doses qui ne seraient pas stérilisantes en une fois, par une sorte de tyndallisation.

Pour l'Allochrysine, en particulier, les cliniciens prescrivent de plus en plus les petites doses répétées.

Autopsie : **Lésions.**

A l'autopsie des cobayes 1369 et 1370 chez lesquels l'or avait été accumulé et la circulation lavée, nous n'avons vu que des reins un peu petits et des surrénales un peu grosses.

Pour les fortes doses supérieures à 0 gr. 10, le foie est généralement très congestionné et présente par endroit un piqueté hémorragique net.

Le poumon est toujours fortement congestionné avec, souvent des taches hémorragiques externes et parenchymateuses.

Le rein aussi présente de la congestion de la médullaire et parfois un piqueté hémorragique sur la corticale.

Les surrénales sont assez généralement hypertrophiées et leur congestion est généralisée.

La rate est grosse, très rouge, parfois granuleuse.

La vésicule biliaire est souvent pleine d'une sérosité sanguinolente.

Le cœur paraît normal, il y a toujours un gros caillot de sang au niveau de l'aorte.

Enfin l'intestin grêle paraît aussi être congestionné.

Le cerveau a montré souvent des traces de congestion.

Quand les doses sont plus faibles, de 0,03 à 0,07, les mêmes phénomènes congestifs du foie, du poumon et du rein sont en général, observées.

On a vu quelques cas d'ascite liquide et gélatineuse mais trop peu fréquents pour attribuer ce phénomène à l'Allochrysine. D'autre part les congestions ne sont-elles pas, en grande partie, dues à la mort même et amplifiées par les quelques heures qui séparent l'agonie presque toujours nocturne de l'autopsie faite le lendemain.

*Coupes histologiques
faites par le Professeur agrégé Noël.*

Cobaye n° 1363, mort trois jours après avoir reçu 0 gr. 11 Allochrysine par kilogramme.

Poumon. — Nombreuses suffusions sanguines intraalvéolaires. Présence d'assez nombreuses cellules à poussière.

Foie. — Hyperhémie ; en certains points le parenchyme avoisinant la veine centro-lobulaire, est formé de cellules à noyaux pâles, à protoplasma plus colorable, paraissant en voie de disparition.

Rein. — L'épithélium des tubuli est dans toutes les régions transformé en un magma grenu ne présentant plus aucune structure cellulaire ; le tissu conjonctif inter-tubulaire est envahi, par place, par des éléments inflammatoires. Lésion de néphrite certaine.

Surrénale. — Il n'existe plus d'ordonnement des travées cellulaires qui apparaissent disséminées, séparées par de larges intervalles ; les noyaux sont pycnotiques. Le protoplasma n'est plus acidophile et semble rétracté. De loin en loin, on rencontre quelques cellules d'allure normale qui semblent témoigner que les lésions observées existaient *in vivo* et ne sont pas attribuables à une fixation défectueuse.

Autopsie : gros œdème gélatineux ; rate décolorée ; gros foie congestionné ; poumon très congestionné.

Cobaye n° 1393, mort cinq jours après avoir reçu 0 gr. 11 d'Allochrysine par kilogramme.

Rate. — Légère hyperplasie de la trame réticulo-endothéliale.

Rein. — L'épithélium du tubuli est altéré par places. Présence de cylindres. Hyperhémie.

Poumon. — Suffusion sanguine intra-alvéolaire en quelques points.

Foie. — Hyperhémie. En certains points, le parenchyme avoisinant la veine centro-lobulaire est formé de cellules à noyaux pâles à protoplasma peu colorable, paraissant en voie de disparition. Mêmes lésions que sur la coupe 3426 (cobaye 1363) mais avec des plaques altérées plus étendues.

Surrénale. — Certaines cellules sont normales, d'autre sont en voie de disparition, représentées par une sorte de magma grenu à l'intérieur duquel on trouve parfois un noyau cellulaire pycnotique. D'autres éléments enfin ont perdu leur acidophilie, sont rétractés et faiblement safranophiles.

Autopsie : foie congestionné ; rein décoloré, par place léger piqué hémorragique ; rate normale ; poumon un peu congestionné ; aspect presque normal.

Cobaye n° 1, mort après une injection cardiaque. Avait reçu antérieurement une injection de 0 gr. 11 d'Allochrysine par kilogramme.

Surrénale. — Au sein de la corticale, on rencontre des plages de cellules dont les unes sont très claires et paraissent en voie d'autolyse avancée ; d'autres sont beaucoup plus homogènes et assez fortement acidophiles. Certaines de ces dernières contiennent un pigment jaunâtre analogue à celui que l'on rencontre souvent dans la réticulée. Une troisième catégorie est constituée par des spongiocytes ordinaires. En somme ce qui frappe surtout c'est l'existence de plages cellulaires autolysées intercalées entre la réticulée et la fasciculée.

Poumon. — Rien à signaler en dehors d'un certain degré d'atelectasie.

Rein. — Sclérose interstitielle très légère.

Foie. — Congestion marquée particulièrement au centre

des lobules, les travées hépatiques dissociées présentent de nombreuses cellules dégénérées.

Autopsie : foie très congestionné ; autres organes paraissent normaux.

Cobaye n° 1362, ayant reçu 0 gr. 11 d'Allochrysine, mort en vingt-quatre heures.

Rein. — L'épithélium des tubuli est complètement autolysé. Œdème interstitiel. Cylindres granuleux dans ce que l'on voit de la médullaire.

Poumon. — Zones d'atelectasie.

Rate. — Rien à signaler en dehors qu'un léger degré d'hyperplasie de la trame réticulo-endothéliale.

Foie. — On a peine à identifier cet organe que l'on reconnaît seulement à la présence des canalicules biliaires juxtaposés aux ramifications fortes. Les cellules hépatiques sont méconnaissables, réduites à de petits éléments à noyaux pyknotiques dont le protoplasma ne prend plus l'éosine. Il n'y a point d'éléments immigrés. Il s'agit d'une dégénérescence massive de tout le fragment examiné.

Autopsie : Ascite liquide ; aspect général normal.

Cobaye n° 1372, mort trois jours après avoir reçu 0 gr. 16 d'Allochrysine par kilogramme.

Rein. — La plupart des tubuli présente un aspect analogue à celui de la coupe de rein 3426 ; ils sont transformés en un magma grenu n'ayant plus de structure cellulaire. Réaction inflammatoire dans le tissu conjonctif péri-tubulaire. Lésion certaine de néphrite. Congestion glomérulaire.

Poumon. — Atélectasie légère. En certains points suffusions sanguines intra-alvéolaires.

Rate. — Rien à signaler.

Autopsie : un peu de sérosité de la cavité péritonéale ; gros foie congestionné ; rein piqueté hémorragique ; capsule normale ; poumon très congestionné ; hémorragie épithéliale et parenchymateuse.

Cobaye n° 1396, mort quarante-huit heures après avoir reçu 0 gr. 13 d'Allochrysine par kilogramme.

Rein. — Epithélium des tubuli complètement transformé dans toutes les régions et se présentant sous l'aspect d'un magma grenu sans structure cellulaire. Eléments inflammatoires dans le tissu conjonctif intertubulaire. Néphrite évidente. Comme cobayes 1372 et 1363.

Myocarde. — Rien à signaler.

Rate. — Rien à signaler.

Poumon. — Atélectasie massive.

Foie. — Nombreuses cellules présentant de la dégénérescence vacuolaire, se présentant sous la forme de nappes plus ou moins étendues.

Autopsie : épanchement séreux dans la cage thoracique, œdème gélatineux généralisé ; foie volumineux congestionné ; gros rein blanc avec piqueté hémorragique ; rate normale ; poumon mou ; grosse congestion de tous les vaisseaux du mésentère.

Cobaye n° 1357, ayant reçu deux injections d'Allochrysine à 0 gr. 11 et deux jours après une troisième à 0 gr. 16.

Foie. — Hyperhémie.

Poumon. — Rien à signaler.

Intestin. — Rien à signaler.

Poumon. — Atélectasie avec certains points de suffusion sanguine intra-alvéolaire. Certaines alvéoles contiennent un magma grenu mélangé de cellules desquamées et de globules rouges.

Rate. — Hyperplasie de la trame réticulo-endothéliale.

Rein. — L'épithélium des tubuli est presque complètement autolysé. Dans la médullaire, certains tubes contiennent des cylindres acidophiles, d'autres un magma hémateiphile. Grosses lésions de néphrite épithéliale.

Intestin. — Rien à signaler.

Résultats anatomo-pathologiques :

Pour les doses très toxiques, de 0 gr. 11 à 0 gr. 15 par kilogramme, la coupe histologique révèle les lésions suivantes :

Cobaye n° 2800, mort le 9 mars 1931, six jours après avoir reçu 0,055 d'Allochrysine.

Rein. — Hyperhémie légère dans les deux zones ; épithélium altéré par place (tubuli).

Test. — Pousses d'adventice, à base brève, avec 2 ou 3 p. de
légère p. marginale ou certains p. de

Pousses. — Zone d'adventice limitée à la périphérie du
segment avec quelques cellules brèves, courtes, etc.

Stom. — Stomachum (prothème) dans la cavité
à base, etc.

Stom. — Pousses d'adventice que l'on retrouve dans les organes
d'adventice dans leur état à mort, par section de l'organe
ou même par coupe transversale, sans intervention; d'adventice se peut
dans le germe.

Cotyle n° 2372, mort en huit jours après avoir reçu
de l'adventice, d'adventice.

Pousses. — Pousses d'adventice intra-embryonnaire avec
pousses d'adventice dans la cavité.

Stom. — Pousses d'adventice dans les deux zones.

Test. — Ligne d'adventice d'hyperbrique; quelques cellules en
dehors d'adventice, etc.

Stom. — Pousses à l'adventice.

Test. — Pousses d'adventice.

Cotyle n° 2367, mort en huit jours après avoir reçu
de l'adventice.

Pousses. — Pousses d'adventice; Pousses d'adventice intra-embryonnaire
dans la cavité de l'adventice, etc.

Stom. — Pousses d'adventice dans les deux zones embryonnaires
et d'adventice. L'adventice est limité en de
deux p. de

Test. — Pousses à l'adventice.

Stom. — Pousses à l'adventice.

Test. — Pousses d'adventice.

Cotyle n° 2365, mort en huit jours après avoir reçu
de l'adventice, d'adventice.

Test. — Pousses d'adventice d'adventice.

Pousses. — Pousses d'adventice intra-embryonnaire avec
pousses d'adventice dans la cavité.

Stom. — Pousses d'adventice intra-embryonnaire avec
pousses d'adventice dans la cavité.

Rein. — Pièce difficile à couper. On trouve de nombreux points inflammatoires, hémorragiques, en particulier dans la médullaire.

Surrénale. — Rien à signaler.

Paraît avoir succombé à une infection.

Cobaye n° 2765, mort 14 jours après avoir reçu 0,03 par kilogramme, d'Allochrysine.

Poumon. — Atélectasie. — Rien de particulier en dehors de cela.

Rate. — Hyperplasie du tissu réticulo-endothélial.

Foie. — Rien de particulier.

Rein. — Rien de particulier.

Rapprochons cet examen du suivant.

Cobaye n° 2767, mort 48 heures après avoir reçu 0,03 par kilogramme d'Allochrysine (même dose que le précédent).

Tissu cellulaire. — Infiltré d'éléments inflammatoires polynucléaires et monocytes.

Rein. — L'épithélium des tubuli est autolysé en de nombreux points. Présence de cylindres hyalins et granuleux dans la médullaire.

Rate. — Hyperplasie du tissu réticulo-endothélial.

Foie. — Léger degré d'hyperhémie.

Poumon. — Rien à signaler.

Tissu graisseux discrètement infiltré par des éléments inflammatoires (monocytes).

Le poumon a toujours un certain degré d'atélectasie et souvent des suffusions sanguines intra-alvéolaires.

Le foie, toujours de l'hyperhémie et de la dégénérescence vacuolaire en nappes plus ou moins étendues.

Le rein accuse une néphrite certaine ; les tubuli ont un épithélium plus ou moins autolysé, il y a des éléments inflammatoires dans le tissu conjonctif intertubulaire et souvent des cylindres granuleux et de la

congestion de la médullaire ; parfois (cobaye n° 1) il n'y aura qu'une sclérose interstitielle très légère.

Les surrénales sont très touchées, elles montrent dans la corticale, des plages de cellules autolysées, il y a de larges intervalles, les noyaux sont pycnotiques, le pre-toplasme perd son acidophilie et semble rétracté.

La rate présente une légère hyperplasie de la trame réticulo-endothéliale.

Le myocarde ne montre rien de particulier.

En somme, nous sommes en face d'une dégénérescence générale des éléments nobles des organes ; c'est le tableau de l'intoxication par un métal lourd.

On sait bien que l'or est toxique, mais ici, il faut remarquer quelles doses énormes d'Allochrysine il a fallu injecter à des cobayes sains pour produire ces dégâts.

Les doses moindres ont malheureusement été essayées sur des cobayes qui, à la coupe, se sont révélés victimes d'une infection. Si bien qu'il est téméraire d'essayer de faire la part de l'intoxication et de l'infection.

Il semble pourtant que les lésions toxiques soient considérablement atténuées (cobayes 2800-2373) pour disparaître au moins dans le foie et la rate (2967).

Dans le poumon, la présence de pus accuse trop nettement l'infection pour qu'on ne dégage pas l'or de la responsabilité quant aux désordres coexistants.

Le rein hyperhémie, peut l'être par inflammation (2995) mais l'altération de l'épithélium des tubuli pourrait paraître imputable à la dose encore considérable

(0 gr. 05) de sel d'or. Mais, comparons les coupes des organes des cobayes (2765 et 2767) qui tous deux ont reçu 0 gr. 03 d'Allochrysine.

L'un meurt en quarante-huit heures, et l'histologie dévoile l'infection, le rein est alors lésé comme par des doses toxiques ; épithélium des tubuli autolysé et, en outre, présence de cylindres.

Tandis que le cobaye (2765) qui ne manifeste pas d'infection ne montre pas non plus de lésions rénales et a survécu quatorze jours. Il semblerait donc que même les atteintes rénales ne doivent pas être imputées à cette dose d'Allochrysine.

Pourtant le cobaye est mort. Oui, mais pour le même groupe, un témoin est mort aussi, ils font partie de ces expériences dont on n'a pas pu tenir compte pour la toxicité. Nous supposons que l'atélectasie pulmonaire et l'hyperplasie du tissu réticulo-endothélial de la rate n'étant pas mortelle, notre cobaye 2765 est mort d'une affection que la coupe histologique ne décèle pas.

L'ensemble de ces coupes permet, malgré leur inutilité apparente, une conclusion optimiste en faveur de l'Allochrysine puisque il faut atteindre des doses vraiment considérables pour déceler une intoxication nette sur le cobaye sain et que des doses moyennes de 0 gr. 04 à 0 gr. 06 encore impressionnantes, si on les compare aux doses toxiques d'autres sels métalliques couramment employés, ne donnent lieu aux mêmes lésions et encore sont-elles atténuées, qu'en présence d'infection.

« Jamais, nous a dit M. A. Lumière, les intoxications antérieures par les mêmes composés métalliques n'ont donné ces suffusions intra-alvéolaires, avec du

pus dans les alvéoles et les bronches, jamais ces lésions hépatiques... »

Un fait reste troublant, c'est que les témoins des deux derniers groupes ne sont pas morts. Ils ont donc supporté l'épidémie alors que les cobayes injectés ne l'ont pas supportée.

Il est vraisemblable que l'injection d'un produit plus ou moins toxique, même à des doses inoffensives pour un organisme sain peut être fatale en cas d'infection. Et cela sans qu'il y ait lieu d'incriminer la toxicité du produit.

Mais il peut se faire aussi que des lésions inapparentes, consécutives à l'injection, soient comme une porte ouverte à l'infection. On explique ainsi les gengivites et stomatites, elles seraient non pas causées par le toxique, mais favorisées par une atteinte aux défenses naturelles.

L'application de toute la chimiothérapie est à discuter, elle est créée pour lutter contre l'infection, c'est aux thérapeutes d'en juger l'opportunité.

Pour le cas particulier de l'Allochrysine, l'expérimentation clinique déjà considérable et satisfaisante en de très nombreux cas, doit trancher la question.

CHAPITRE VI

POSOLOGIE. — APPLICATIONS

La posologie de l'Allochrysine a suivi l'évolution de celle des sels d'or en général : au début fortes doses, 0 gr. 20, puis faibles doses, 0 gr. 05 pour revenir à des doses moyennes. Enfin MM. F. Dumarest et H. Mollard préconisent une posologie essentiellement individuelle (1), basée sur les trois règles suivantes :

1° Commencer par des doses faibles : 0,05 cg. $\times$ 2 ; 0,10 cg. $\times$ 2 ; 0,15 cg. $\times$ 2 pour explorer l'auro tolérance.

2° Si la tolérance est normale, continuer le traitement en se fondant sur l'auro-sensibilité propre de chaque malade.

La dose optima ne peut être fixée systématiquement.

Chez un sujet elle sera faible. Chez l'autre elle pourra atteindre 0,40 cg. ou 0,50 cg., quantités auxquelles on aboutira d'une manière progressive et qu'on injectera en s'y tenant jusqu'à la fin du traitement.

(1) Dumarest (F.) et Mollard (H.). *Bull. Académie de Médecine*, 24 février 1931, et : Le problème du dosage dans la chrysothérapie de la tuberculose pulmonaire, par F. Dumarest, F. Lebeuf et H. Mollard. *Journal de Médecine et Chirurgie Pratique*, 10 février 1931.

3° Arrêter la série au total de 8 ou 10 grammes, à moins qu'on ne constate avant cette quantité maxima des signes qui traduisent une accumulation mal supportée.

Là encore la réglementation varie d'un malade à l'autre. « C'est là un traitement d'attaque, il conviendra de substituer au traitement curatif une chimiothérapie d'entretien. »

Les applications de l'Allochrysine nous ont été fournies par les travaux des thérapeutes, nous les résumons très sommairement ici.

L'Allochrysine est employée :

I. — DANS LA TUBERCULOSE.

Crée pour le traitement de la tuberculose (1) l'Allochrysine est utilisée seule, ou associée à la thoracoplastie, à la phrénicectomie et au pneumothorax artificiel.

On l'utilise (2) (3) (4) dans les formes chroniques apyrétiques ou les tuberculoses subfébriles, dans les bacilloles anciennes, les granulies chroniques froides, certaines formes fibreuses et ganglionnaires, contre les poussées évolutives (5) plus ou moins aiguës au

(1) Lumière (A.) et Gélibert (A.). L'Aurothérapie par l'Allochrysine Lumière. *Avenir Médical*, juin 1928, p. 165.

(2) Observations des malades de MM. Lumière, Gélibert et Boissel, publiées par H. Mollard. Thèse 1929, Baillière.

(3) Wolf, Fried. Quelques observations cliniques et radiologiques sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par des injections de sel d'or. *Avenir Médical*, avril, mai 1930.

(4) Société de l'Asile de Leysin. (Rapport 1929, p. 25).

(5) Anquez. Deux observations de formes évolutives de la tuberculose pulmonaire, traitées par l'Allochrysine Lumière, *Avenir Méd.*, février 1929, p. 49.

cours de tuberculoses chroniques. Enfin, on peut avoir des résultats dans des cas désespérés (1).

Le peu de danger encouru permet son emploi au début de l'évolution (2), d'où des améliorations rapides sur le poids, la température, les signes stéthacoustiques.

Voici, très résumées, les conclusions des travaux de MM. Colbert et Laussel (de Cambo), qui sont celles de la grande majorité des thérapeutes :

« Nous avons assisté à une chute de température vraiment impressionnante après quelques injections d'Allochrysine, parfois un peu plus lente, mais, en général, régulière. Nous avons noté une amélioration de l'état général, une reprise des forces, une atténuation des signes fonctionnels (toux, dyspnée et sueurs) quelquefois de l'expectoration. »

Le changement des images radiologiques est en général peu notable : « Les sels d'or exercent une action plus physiologique qu'anatomique. » (H. Mollard).

II. — DANS LES TUBERCULOSES CHIRURGICALES (3) (4).

Il est signalé que l'Allochrysine eut des effets certains sur des cas graves de « Spina Ventosa » d'abcès

(1) Reh (A.). Un cas de bacillose des poumons, abandonné, remarquablement influencé par l'Allochrysine. *Avenir Médical*, janvier 1931.

(2) Gélibert (A.) et Léonet (A.). La chrysothérapie doit-elle être réservée aux formes graves de la tuberculose ? *Progrès Médical*, 9 août 1930.

(3) MM. A. Lumière et A. Gélibert. L'Allochrysine Lumière dans le traitement des tuberculoses chirurgicales. *Avenir Médical* 1928, p. 285.

(4) M. Marotte. La Chrysothérapie dans les tuberculoses pulmonaires et chirurgicales. *Archives de Médecine et de Pharmacie Militaires*, 1^{er} janvier 1930 et *Avenir Médical*, septembre, octobre 1930, p. 231.

froids, de tuberculose vertébrale et ganglionnaire, et de tuberculose osseuse.

« Les plus belles espérances sont ouvertes dans la voie de la guérison des tuberculoses chirurgicales, dit M. Marotte. Mais il ne faut pas demander à cet agent (l'or) plus qu'il ne peut donner ; on doit se contenter de ce qu'il apporte : un rayon de soleil et d'espoir dans un ciel jusqu'alors demeuré bien obscur, malgré la collosothérapie, dont il peut être un auxiliaire infiniment précieux. Parmi les sels d'or que j'ai employé, mes préférences vont à l'Allochrysine en raison de sa non toxicité et de la simplicité de son application. »

L'Allochrysine, associée au traitement par les rayons ultra-violets, est encore préconisée, après des essais satisfaisants à la Salpêtrière, contre les *affections bacillaires gommeuses de la peau* et notamment l'érythème induré de Bazin (1).

III. — DANS LE TRAITEMENT DES POLYARTHrites CHRONIQUES.

Le Docteur Clottens (2), à Aix-les-Bains, découvrit que l'Allochrysine est un médicament très actif de la diathèse rhumatismale.

Le Docteur Forestier (3) institua le traitement des poly-

(1) Docteur Juster. Le traitement de l'Erythème induré de Bazin, par les R. U. V. et l'Aurothérapie. *Avenir Médical*, septembre, octobre 1930.

(2) Clottens. Un nouveau remède du rhumatisme chronique. *Avenir Médical*, février 1929.

(3) Forestier. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (Séance du 1^{er} mars 1929 *Avenir Médical*, mai 1929 ; *Bulletin et Mémoires T. XLVII*, 1930, p. 280 et *Avenir Médical*, mai 1930.

arthrites chroniques par l'Allochrysine. Administrée par petites doses hebdomadaires, longtemps répétées et données par séries, l'Allochrysine produit d'abord la diminution des douleurs, l'amélioration du sommeil, puis de l'état général avec diminution de tension des synoviales, chute lente de la température et baisse de l'hyperleucocytose.

Il faut proposer ce traitement aux formes actives, le plus près possible du début de la maladie, à la période de gonflement prolifératif avant que ne soient constitués des dégâts irréparables à l'intérieur des cavités articulaires.

L'élimination lente de l'Allochrysine et son mode d'introduction, injections intra-musculaires hebdomadaires, permettent de maintenir le sujet en état d'imprégnation pendant des mois beaucoup plus facilement que les produits iodés organiques, qui, entre les mains de Thiroloix et ses élèves ont donné de bons résultats, mais au prix de piqûres intra-veineuses quotidiennes.

Accidents :

Ces nombreuses observations cliniques n'ont pas été sans quelques incidents, nous les groupons très succinctement ici :

La Chrysothérapie se heurte à des inconvénients déjà très commentés. MM. Dumarest, H. Mollard, P. Pavie et P. Lefèvre, dans un travail : « A propos des accidents et des résultats de la chrysothérapie de la tuberculose pulmonaire », parlent d'intolérance. Intolérance qui peut être idiosynchrasique ou acquise.

Lorsque les incidents surviennent au cours du traitement, tout se passe comme si l'organisme, sensibilisé peu à peu par les injections répétées du médicament, réagissait un jour sous la forme d'une stomatite, d'une érythrodermie, d'une grippe aurique...

Pourtant, les sels d'or peuvent déclencher des accidents toxiques et certains peuvent enfin relever d'une pathogénie biotropique exerçant une action de stimulation sur les lésions traitées, mais ces derniers cas sont très rares et l'intolérance serait toujours la cause des accidents ; elle a, suivant les sujets, des expressions variées, digestives, cutanées, thermiques.

L'Allochrysine, comme les autres sels d'or, connaît divers accidents. Les observations publiées par H. Mollard, dans sa thèse, déjà si souvent citée, montrent que, dans le traitement de diverses tuberculoses, l'Allochrysine n'a provoqué qu'exceptionnellement quelques incidents. Sur soixante-trois cas étudiés, on relève une réaction thermique, deux accidents locaux, quatre érythèmes.

Les communications du Docteur Forestier à la *Société de Médecine des Hôpitaux de Paris*, sur le traitement des rhumatismes chroniques, sont un peu plus sévères.

Les incidents sont de trois ordres :

- 1° Cutanés : érythème passager ou érythrodermie ;
- 2° Muqueuses : érosions buccales et labiales ;
- 3° Réactions focales au niveau des articulations.

« La plupart de ces cas, dit le Docteur Forestier, eurent lieu alors que nous employons des doses mani-

festement trop fortes 0,25 ou 0,20 centigrammes tous les cinq jours. »

La différence de tolérance des divers malades est frappante, les polyarthritiques supportent moins facilement les doses élevées d'or que les tuberculeux pulmonaires.

DEUXIÈME PARTIE

Argentothiopropanol sulfonate de sodium

CRYPTARGOL

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'argent, que son éclat signala de bonne heure à l'attention des observateurs, fut connu de toute antiquité. Il fut, en même temps que l'or, l'objet de recherches de la part des Alchimistes qui l'appelaient métal de la Lune ou de Diane. Les médecins arabes lui attribuaient des vertus céphaliques, cordiales et toniques.

Le premier et le seul composé de l'argent, utilisé autrefois, est le nitrate ; du moyen âge jusqu'à nos jours, il connut un grand nombre d'applications.

Trousseau, Charcot et Vulpian l'employaient encore contre l'épilepsie, diverses paralysies et le diabète.

Puis on ne l'a plus préconisé que pour ses fortes propriétés antiseptiques, rattachables à une action antigénétique du métal, mise en évidence par Raulin, dans sa célèbre thèse sur les conditions de développement des moisissures. Mais l'emploi du nitrate d'argent se heurte à des inconvénients qui sont dus à sa causticité, dans la manifestation de laquelle la dissociation du sel est en cause, et aussi au fait que le métal est

précipité, soit par les chlorures, soit par les albumines des humeurs, ce qui l'empêche d'avoir une action en profondeur.

Aussi l'effort des chimistes a-t-il porté sur l'obtention de préparations argentiques, qui ne seraient pas dissociables et qui ne précipiteraient ni les albumines ni les chlorures.

On a d'abord essayé des composés haloïdes d'argent.

Cette idée s'inspire certainement de la pratique des accoucheurs qui tempèrent la causticité du collyre au nitrate d'argent par une solution de chlorure de sodium. Le fluorure d'argent a du être abandonné à cause de sa forte dissociation dans l'eau, qui le rend caustique. On a essayé l'emploi de chlorure d'argent rendu pseudo soluble par la présence de colloïdes de protection de nature albumineuse : par exemple on a fait réagir un halogène sur l'argent colloïdal, ou bien on fait réagir une solution de chlorure de sodium sur un sel soluble d'argent en présence de gélatine et de citrate d'ammoniaque. On a essayé aussi l'emploi de chlorure d'argent dissous dans une solution de cyanure alcalin et celui du phosphate d'argent dissous dans une solution d'éthylène diamine.

Mais les tentatives les plus nombreuses ont été faites pour l'introduction en thérapeutique de produits argentiques colloïdaux.

Le collargol, ou argent colloïdal a montré des propriétés antiseptiques intenses ; malgré cela, les espoirs que l'on avait conçus au sujet de son activité vis-à-vis des infections, n'ont pas été confirmés. C'est pourquoi on s'est efforcé d'obtenir divers types de préparations

dans lesquelles l'argent serait maintenu à l'état colloïdal soit par des oléates alcalins, soit par des matières protéiques ou leurs dérivés. On a aussi proposé : l'argonine, qui serait le résultat du traitement du caséinate de soude par le nitrate d'argent, suivi d'une précipitation par l'alcool, donnant une substance peu soluble dans l'eau froide, sensible à la lumière et renfermant 4 p. 100 d'argent.

D'autres préparations, sont solubles dans l'eau, on les obtient en traitant les composés argentiques insolubles dans l'eau par des solutions de protéines ou d'albumoses : par exemple on commence par précipiter une solution de peptone par le nitrate d'argent ou l'agiter avec de l'oxyde d'argent humide et on fait digérer le précipité obtenu avec une solution de protalbumose, puis on évapore la solution à sec dans le vide. L'argent est dissimulé dans ces préparations, d'où HCl ne peut pas le séparer. Le protargol, qui est le type de ces préparations, renferme 8,3 p. 100 d'argent, n'a aucune causticité et présente de fortes propriétés bactéricides.

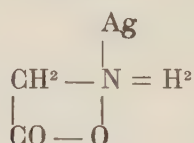
La largine est obtenue en utilisant la partie soluble dans l'alcool des produits d'hydrolyse des p. nucléoprotéides, nommé protalbine, et ses solutions aqueuses ne sont précipitées ni par les chlorures ni par les albumines.

On a obtenu aussi des combinaisons argentiques à partir des albumines végétales comme la légumine ou à partir des méthylène-protéines, que l'on prépare par action de la formaldéhyde sur les protéines à froid, ou à partir des produits d'hydrolyse incomplète de la

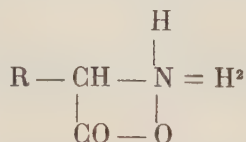
gélatine, qu'on nomme gélatose et qui donnent des gélatoses argentiques, renfermant jusqu'à 20 % d'argent.

D'autre part on a obtenu aussi des préparations argentiques où l'argent est dissimulé du point de vue analytique, en utilisant les produits de l'hydrolyse complète des matières protéiques, ou même des aminoacides définis comme le glycocolle. Cette dissimulation du métal, que l'on rencontre dans les composés argentiques organiques, comme le cyanure, et les dérivés des substances amidées, comme la méthyl et la diméthylurée, la succinimide associée à l'héxaméthylène tétramine, etc., nous semble tenir à une liaison du métal avec l'azote.

Le glycocolle argentique aurait pour formule :



qui en ferait un dérivé de la forme bétainique des β aminoacides :



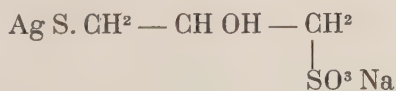
proposée par Willstätter pour expliquer certains cas de tautomérie de ces corps.

Mais une question se pose, c'est celle de savoir si le pouvoir antiseptique de ces composés peut être attri-

bué soit à l'argent colloïdal, soit à l'argent dissimulé grâce à sa liaison avec l'azote. Th. Paul prétend que seuls les ions argentiques ont une valeur antiseptique et qu'il y a, dans toutes les préparations où la majeure partie du métal n'est pas ionisé, cependant assez d'ions métalliques que l'action de l'eau finirait par libérer, pour que, même en quantité minime, le pouvoir bactéricide leur soit dû. D'autres auteurs confirment cette manière de voir en invoquant comme processus de formation des ions argentiques une oxydation de l'argent primitivement dissimulé, qui donnerait de l'oxyde d'argent, passant en solution grâce à l'action de CO^2 de l'air ou des milieux.

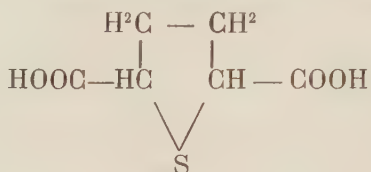
Dans une autre voie, on a réussi à préparer des composés argentiques organiques définis et ceux qui dérivent de corps organiques, renfermant du soufre dans leur molécule, semblent être les plus intéressants.

Nous ne ferons que signaler le phénylsulfonate d'argent qui, bien que soluble, stable et non caustique, n'a pas plus que l'ichtyolsulfonate d'argent, présenté un grand intérêt. Mais nous mentionnerons surtout, en dehors du dérivé argentique :



de l'acide thioglycérine sulfonique, dont la description, la préparation et l'étude des propriétés font l'objet d'un chapitre particulier de ce travail, les produits suivants brevetés par divers industriels allemands. Ce sont les sels alcalins de l'acide 2 argento — mercapto — 4 amino benzène — 1 carbonique, additionnés ou non

de formol — sulfoxyates alcalins, ou les dérivés argentiques soit de l'acide thioglycolique, soit de l'acide que l'on obtient par action des sulfures alcalins sur l'acide $\alpha\alpha$ dibromoadipique qui conduit à l'obtention de l'acide tétrahydrothiophène dicarbonique :



soit des thioacidyl-dérivés des aminophénols ou des aminoacides aromatiques, tous à l'état de sels de soude soluble, soit encore des arylthiourées.

D'autre part on a proposé un dérivé argentique de l'oxyquinoléine et un autre de l'acide 3 phényle — quinoléine — 4 carbonique rendu colloïdal par la présence de protéines.

Enfin on a préparé des combinaisons encore plus compliquées, dans lesquelles l'argent se trouve associé à l'autres éléments, doués d'activité thérapeutique : par exemple, nous citerons le sel d'argent de l'acide diboro-salicylique et surtout les sels d'argent des combinaisons organomercurielles, dont certaines sont solubles, grâce à leur combinaison saline avec des bases alcalines, de réaction amphotère, et ne précipitant pas les chlorures ou les albumines, tels l'oxymercurithymol-acétate argentique complexifié avec le véronalsodique, et l'oxymercuribenzoate argentique complexifié avec la succinimide.

D'une manière générale, du point de vue quantitatif, l'action toxique, sur les microbes et parasites, des

divers composés argentiques inorganiques, organiques et complexes, est proportionnelle à leur teneur en argent, à l'exception de celle du choléval (préparation colloïdale d'argent dont le colloïde de protection est fourni par les sels de soude des acides biliaires), qui serait plus grande, et celle du collargol qui serait plus faible, que ne l'indique leur teneur en argent.

Beaucoup de ces composés argentiques présentent une activité antisypilitique. Ils amènent la destruction des spirochètes et la disparition des syphilomes. Mais leur action est plus lente à se manifester que celle des arsénobenzols : cependant l'action thérapeutique se produit pour les doses, qui se différencient plus de la dose toxique, pour le patient, que dans le cas des composés mercuriels.

Le collargol fait disparaître les spirochètes dans la syphilis du lapin, et dans des recherches comparatives sur l'activité de l'or colloïdal, de l'argent, du palladium, de l'oxyde de bismuth, ainsi que des différents sels, il est apparu qu'en dehors de l'or aucun des éléments essayés n'a une action sur les spirochètes et le chancre du lapin aussi marquée que celle que Kolle a signalée pour l'argent (1).

D'autre part les sels de soude des argento-thioacides organiques comme $\text{Ag S. CH}_2\text{COONa}$, semblent pouvoir être utilisés dans le traitement de la blennorrhagie (1).

(1) Kolle et Ritz. *Deutsch Méd. Wochenscher*, n° 45, 1919, p. 481.

CHAPITRE II

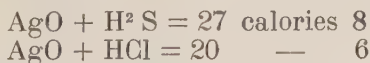
COMPOSITION. — PROPRIÉTÉS

Composition.

C'est le Cryptargol, qui, en octobre 1921, inaugura la série des dérivés métalliques du thiopropanol sulfonate de sodium (1).

M. A. Lumière cherchait un composé argentique qui soit peu toxique, pas irritant, ne précipite pas par les chlorures de l'organisme, respecte les albumines tissulaires et soit, en même temps actif. Voici la genèse des travaux qui réalisèrent ce beau programme (2).

Considérant les chaleurs de formation des combinaisons de l'argent :



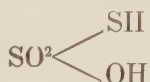
M. Lumière conclut que « l'argent doit pouvoir se fixer au soufre d'une façon assez énergique pour éviter

(1) A. Lumière. Sur les dérivés métalliques de la thioglycérine sulfonique. *Bull. Soc. de Thérapeutique* (séance du 12 octobre 1921, p. 607).

(2) A. Lumière. Sur l'emploi des thiodérivés métalliques en thérapeutique. *Soc. de Thérapeutique de Paris* (séance du 13 octobre 1920).

la formation de chlorure d'argent lorsque ces combinaisons sulfurées sont mises en contact avec des chlorures et que, les corps à fonction acide, comprenant le groupement R — SH dans lesquels l'hydrogène peut être remplacé par un atome d'argent, retiendraient suffisamment le métal pour l'empêcher de réagir trop violemment sur les tissus des animaux. »

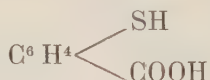
Dans la série inorganique, l'acide hyposulfureux :



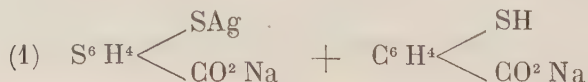
donne, en effet, un sel double d'argent et de sodium qui ne précipite pas par les chlorures, n'a plus le goût métallique et n'est pas irritant, mais il est trop instable et se transforme en sulfure d'argent.

On a préparé les dérivés argentiques des mercaptans gras ou aromatiques dans lesquels le soufre se trouve, par une de ses valeurs, plus énergiquement attaché à la molécule organique qu'il ne l'est dans l'acide hyposulfureux et nous avons en outre choisi les corps renfermant des groupements sulfuriques ou carboxylés donnant des sels sodiques solubles dans l'eau.

Parmi ces corps, l'acide thiosalicylique :



a permis de préparer un complexe argentico-sodique répondant aux conditions cherchées. Le thiosalicylate d'argent, dissout dans le thiosalicylate de sodium,



dans lequel les réactions brutales des sels d'argent sont dissimulées est pourtant très actif puisqu'il se montre antivégétatif pour le bacille d'Eberth à la dose de $\frac{1}{25.000}$. Mais au cours de la préparation, il se forme

des complexes qui peuvent se souder pour donner des corps différents, en proportions variables et difficiles à séparer. D'autre part lorsqu'on purifie ce complexe on atténue ses propriétés microbicides, lorsqu'on arrive à un produit de composition constante correspondant à la formule (1) il n'a plus qu'un faible pouvoir bactéricide analogue à celui de l'argent colloïdal, de l'argyrol, etc., qui sont de cinquante à deux cent fois moins antiseptiques que les sels d'argent dans lesquels les réactions caractéristiques du métal ne sont pas dissimulées.

Tous ces composés argentiques dans lesquels les fonctions chimiques du métal sont masquées paraissent être soit des colloïdes, dit M. Lumière, soit des complexes de constitution analogue, c'est-à-dire formés d'une molécule insoluble, renfermant l'atome d'argent.

Cette molécule se trouve dissoute ou à l'état de pseudo solution à la faveur d'un corps soluble : substance pénigranulaire des colloïdes, hyposulfite de soude, thiosalicyle de soude, etc.

Dans ces molécules doubles ainsi que dans les colloïdes, l'élément insoluble argentique ne réagit que difficilement et les propriétés du métal sont par consé-

(1) V. p. 120 (précédente).

quent fortement atténuées dans de tels arrangements moléculaires.

La dissociation électrolytique de ces corps nous permet de comprendre la façon dont ils se comportent et réagissent : alors que dans les sels d'argent ordinaires, le métal est libéré, en nature, par le courant et se porte au pôle négatif, où toutes ces réactions spécifiques peuvent apparaître, les complexes se dissocient, dans les mêmes conditions en deux tronçons, le métal n'étant pas mis en liberté et demeurant en combinaison insoluble et inactive.

On conçoit donc les raisons pour lesquelles les propriétés pharmacodynamiques des complexes ou colloïdes argentiques sont profondément différentes de celles dans lesquelles l'argent n'est pas dissimulé.

La plupart des sels métalliques simples sont d'un emploi limité en médecine parce qu'ils sont irritants, toxiques et ne respectent pas les albumines tissulaires : les sels complexes ne présentent pas la même brutalité d'action : certains d'entre eux peuvent même être complètement inertes.

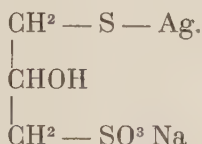
Dans le problème des complexes thérapeutiques auquel se rattache celui des dérivés thioargentiques, la difficulté consiste donc à obtenir des corps qui soient doués d'une activité suffisante.

Nous avons pensé qu'au lieu de recourir à ces combinaisons doubles peu actives, on pourrait atteindre ce but en préparant des substances thioargentiques dans la molécule desquelles on introduirait un groupement sulfonique dont le sel sodique serait directement solu-

ble dans l'eau, sans qu'il soit nécessaire de recourir à un agent dissolvant.

Il nous a semblé, a priori, que, dans ce cas, les tronçons de dissociation du composé pourraient présenter une aptitude réactionnelle plus grande que ceux qui résultent de la désagrégation des complexes véritables ou des colloïdes.

Sur ces bases, nous avons préparé le dérivé argentinique de la thioglycérine sulfonate de sodium :



Ce corps, qui a été appelé Cryptargol, renferme 35 % d'argent métallique. »

Propriétés.

Il se présente sous forme d'une poudre jaune, non déliquescente, très soluble dans l'eau. Les solutions ont une couleur jaune clair, elles sont neutres, elles sont très stables, se conservent à la lumière et à la température ordinaire, même en flacons débouchés, sans être sujettes à aucune altération. Elles ne tachent pas les téguments ni le linge, ne précipitent pas l'ovalbumine, ni la solution de chlorure de sodium.

L'acide sulfhydrique et le sulfhydrate d'ammoniacque, produisent, dans une solution de cryptargol, un précipité noir abondant et immédiat, de sulfure d'argent.

La soude caustique détermine un trouble jaunâtre, dû

vraisemblablement à la précipitation d'une partie du cryptargol lui-même, qui se dissout quand on ajoute de l'eau ; à la longue, en le chauffant, on obtient une coloration jaune, puis rouge et enfin un dépôt noir de sulfure d'argent, soluble à froid dans l'acide nitrique étendu.

L'acide chlorhydrique concentré donne un précipité blanc qui se dissout si on ajoute de l'eau.

Avec le chromate de potassium, on a un précipité jaune, de cryptargol probablement, mais pas trace de chromate d'argent rouge brun, même après vingt-quatre heures.

La plupart des réactions caractéristiques des sels d'argent sont donc masquées.

CHAPITRE III

POUVOIR ANTISEPTIQUE

Depuis plusieurs années déjà on utilise les propriétés antiseptiques du Cryptargol.

En 1923, M. A. Lumière publiait un travail (1) « Sur la possibilité de réaliser la désinfection intestinale » avec ce complexe argentique.

On prélève cinq centigrammes de matières fécales d'un chien normal, on les délaye dans vingt centimètres cubes de bouillon stérile ; avec cinq gouttes de ce mélange, onensemence vingt centimètres cubes de bouillon, on a, en quarante-huit heures, une culture très abondante. On prend dix gouttes de ce même bouillon, on les porte sur une boîte de Pétri, en quarante-huit heures, il s'y développe plusieurs centaines de colonies.

Avec les matières d'un chien qui a été traité pendant dix jours par du benzonaphtol, à raison de un gramme par jour, on obtient dans les mêmes conditions une nombre à peu près égal de colonies.

(1) A. Lumière. *Académie des Sciences de Paris* (séance du 19 février 1923).

On traite un troisième chien pendant quatre jours avec un gramme de Cryptargol par jour, sous forme de pilules introduites dans ses aliments, et, avec ses fèces, on n'obtient plus, sur la boîte de Pétri, qu'une seule colonie.

Dans ces conditions, les propriétés bactéricides du Cryptargol se manifestent énergiques.

Le pouvoir antivégétatif sur les bactéries typiques, a été reconnu suffisant pour s'exercer à des dilutions de $\frac{1}{5.000}$ à $\frac{1}{10.000}$ (1).

Nous avons repris cette étude en même temps que celle du pouvoir antiseptique de l'Allochrysine..

A. — Pouvoir antivégétatif.

I. Sur les germes ordinaires de l'air, le Cryptargol se montre infertilisant jusqu'à une dilution de 1 p. 5000. ce qui le classe, d'après Miquel, parmi les produits très fortement antiseptiques, il le serait autant que l'acide chromique, plus que le chlore et l'iode, deux fois plus que l'acide cyanhydrique.

II. Les cultures de bactéries pathogènes (tableau VII : Pouvoir antivégétatif du cryptargol) sont arrêtées par de faibles doses.

Une partie de Cryptargol pour douze mille de bouillon infecté, empêche pendant plus d'un mois, autant dire définitivement, le développement du bacille de

(1) L. Cotte. Les propriétés antiseptiques des composés argentiques. (Thèse de Médecine, Lyon, 1923, 24, n° 73).

TABLEAU VII

POUVOIR ANTIVÉGÉTATIF DU CRYPTARGOL						
Cultures de :	Concentration en Cryptargol	48 heures	4 jours	8 jours	15 jours	1 mois
Eberth	1 p. 6.000.	—	—	—	—	—
	— 12.000.	—	—	+	—	—
	— 25.000.	—	+	—	—	—
	— 50.000.	+	—	—	—	—
	Témoin ...	+	—	—	—	—
Coli	1 p. 6.000.	—	—	—	—	+
	— 12.000.	—	—	—	+	—
	— 25.000.	—	—	—	+	—
	— 50.000.	—	+	—	—	—
	Témoin ...	+	—	—	—	—
Shiga	1 p. 6.000.	—	—	—	—	—
	— 12.000.	—	—	—	—	—
	— 25.000.	—	—	+	—	—
	— 50.000.	—	+	—	—	—
	Témoin ...	+	—	—	—	—
Choléra	1 p. 6.000.	—	—	—	—	+
	— 12.000.	—	—	—	+	—
	— 25.000.	—	+	—	—	—
	— 50.000.	+	—	—	—	—
	Témoin ...	+	—	—	—	—
Staphylocoque	1 p. 6.000.	—	—	—	—	—
	— 12.000.	—	—	—	—	—
	— 25.000.	—	—	—	—	+
	— 50.000.	—	+	—	—	—
	Témoin ...	+	—	—	—	—
Charbon	1 p. 6.000.	—	—	—	—	—
	— 12.000.	—	—	—	—	—
	— 25.000.	—	—	—	—	+
	— 50.000.	—	+	—	—	—
	Témoin ...	+	—	—	—	—
Pyocyannique	1 p. 6.000.	—	—	—	—	—
	— 12.000.	—	—	—	—	—
	— 25.000.	—	—	—	—	+
	— 50.000.	—	—	—	+	—
	Témoin ...	+	—	—	—	—

Shiga, du staphylocoque, du charbon et du pyocyanique.

Le bacille d'Eberth demande une concentration de un pour six mille pour stériliser sa culture.

Le coli et le vibrion cholérique sont un peu moins sensibles au Cryptargol, en présence de 1 p. 6000 leur développement est retardé trois semaines, mais en un mois, ils arrivent à végéter. Si on concentre à 1 p. 400, le coli ne pousse plus, tandis que le choléra n'est arrêté qu'une dizaine de jours dans son développement ; pour stériliser la culture, il faut une partie de Cryptargol pour deux mille.

En pratique, on n'exige pas d'un antiseptique un pouvoir infertilisant prolongé jusqu'à un mois : on renouvelle le traitement ; exceptionnellement, pour des blessures très profondes, il pourrait y avoir intérêt à ne pas refaire souvent les pansements.

Le fait de maintenir stérile à une concentration de un pour six à douze mille les cultures précédentes, indique un pouvoir antiseptique énergique, comparable à celui du nitrate d'argent, qui, d'après Miquel, s'exerce à des concentrations de un pour dix mille sur la spore charbonneuse et un pour douze mille cinq cents sur la plupart des bactéries.

III. Sur les moisissures, le Cryptargol n'a pas plus que l'Allochrysine d'action antivégétative.

B. — Pouvoir bactéricide.

Le bactérium coli dont la culture résiste un peu plus que d'autres à l'action inhibitrice du Cryptargol, va

être un test de valeur pour la détermination du phénol coefficient.

Cinq gouttes de solution de phénol à $\frac{1}{100}$, stérilise en trois minutes cinq gouttes de culture de coli.

La même quantité de solution de Cryptargol à $\frac{1}{900}$ stérilise dans le même temps le même volume de la même culture :

Le phénol coefficient du Cryptargol est : $\frac{900}{100} = 9$.

Avec la solution à $\frac{1}{1.000}$, nous n'avons pas toujours eu, après trois minutes de contact, une subculture négative, il faut attendre vingt minutes à une demi-heure pour que la stérilisation soit opérée.

Le Cryptargol est au moins neuf fois plus antiseptique que le phénol.

CHAPITRE IV

ACCUMULATION. — ÉLIMINATION

Accumulation.

Le Cryptargol, dont la solution introduite sous la peau ne s'absorbe pas, devra-t-il n'exercer ses propriétés antiseptiques qu'à l'extérieur ou dans le tube digestif seulement, ou bien, au contraire, traversera-t-il la paroi intestinale et pourra-t-il diffuser dans tout l'organisme l'activité des ions argentiques ?

Pour le savoir, il suffisait de rechercher le métal dans les tissus.

Afin de connaître en quelle proportion l'argent se fixe ou s'élimine, nous avons fait une recherche quantitative.

Souvent on fait ingérer les médicaments mélangés à la nourriture des animaux, il nous semble qu'il puisse y avoir des pertes assez importantes. Nous avons introduit la dose de Cryptargol, dissoute dans l'eau, directement soit dans l'estomac à l'aide de la sonde, soit dans la bouche.

Ce dernier moyen est très simple : la solution est contenue dans une seringue portant l'embout de l'ai-

guille et on la fait tomber goutte à goutte sur la langue du cobaye. Avec un peu de patience, on ne risque pas de régurgitation ni de vomissements.

Un cobaye n° 2285, absorbe ainsi quatre doses de 0 gr. 50 par kilogramme ; entre chaque dose, on laisse trois à quatre jours de repos. Quatre jours après la dernière ingestion, on fait, comme pour les cobayes traités à l'Allochrysine, le *lavage de la circulation*.

Pendant une heure notre cobaye le supporte très bien : il a 75 pulsations et 58 respirations ; une demi-heure après, les respirations s'espacent et le cœur faiblit, mais assure encore la circulation du liquide de Ringer pendant une heure un quart.

Quand le cœur paraît sur le point de s'arrêter, on introduit la canule directement dans l'oreillette droite. Le cœur retrouve une demi-heure de vitalité. Le lavage a duré deux heures et demie ; il est passé 100 cc. de liquide.

A l'autopsie, les poumons, les reins et les surrénales sont bien exsangues, le foie et la rate ne sont pas entièrement décolorés, les intestins et la paroi vésicale présentent encore quelques traces de congestion.

Les organes sont pesés, et on passe à la *destruction de la matière organique*.

Nous avons employé la méthode de destruction par le *chlorate de potasse et l'acide chlorhydrique* préconisée par Kohn-Abrest (1).

Les organes sont broyés, on délaye avec de l'eau de façon à obtenir un mélange assez fluide pour permet-

(1) J. Ogier, E. Kohn Abrest. Chimie toxicologique. (Tome I, p. 741, 2^e édition).

tre un bon dégagement gazeux au sein de la masse. On introduit dans un flacon barboteur et on ajoute du chlorate de potasse pur en proportion variant du septième au dixième du poids des organes suivant leur état d'hydratation, et on fait passer lentement un courant d'acide chlorhydrique gazeux, produit par addition goutte à goutte d'acide sulfurique pur dans l'acide chlorhydrique pur.

A sa sortie du flacon barboteur, le chlore est dissout dans de l'eau qui servira d'eau de lavage.

Au bout de quelques minutes, le mélange blanchit et en une heure on obtient une solution jaune citron ; la matière organique doit être détruite. On filtre sur papier, à chaud pour éviter qu'une partie du chlorure d'argent précipite par refroidissement. S'il reste un résidu appréciable sur le filtre, on le délaye dans de l'eau distillée et on recommence l'opération.

Lorsque nous avons voulu chasser le chlore, afin de précipiter l'argent par l'hydrogène sulfuré, et que nous avons fait bouillir nos solutions qui, saturées de chlore, étaient claires, nous les avons vu foncer et épaissir : la matière organique n'était pas entièrement détruite.

Nous avons prolongé le courant de chlore pendant plusieurs heures, sans pouvoir obtenir un très bon résultat. Alors, nous avons complété la minéralisation par la *calcination* et l'*incinération au four*.

Dosage :

Dans les cendres, nous avons dosé l'argent par la méthode *cyanoargentimétrique de Denigès* (1) sachant

(1) Dénigès. Précis de Chimie analytique. (6^e édition).

que tous les composés de l'argent sont solubles dans l'ammoniaque ou peuvent être rendus solubles par l'emploi préalable de l'acide azotique, qu'on peut donc doser l'argent avec une solution titrée de cyanure potassique en présence d'iodure de potassium. Nous ne nous étendrons pas sur le principe trop classique de la méthode cyanoargentimétrique, nous indiquons simplement les opérations effectuées jusqu'à la réaction finale.

Les cendres sont traitées par de l'acide nitrique pur au dixième, on fait tiédir et on fait passer quantitativement le contenu du creuset dans un tube à centrifuger.

Remarque : S'il reste au fond du creuset un dépôt gris noir qui pourrait contenir des parcelles d'argent mêlées à du carbone on enlève le tout par de l'acide nitrique concentré et chaud et on réunit au premier liquide.

On ajoute une à deux gouttes de sérum physiologique pour précipiter le chlorure d'argent, et on centrifuge.

L'insoluble est bien délayé dans un centimètre cube d'ammoniaque au quart, on ajoute cinq centimètres cubes d'eau distillée et on centrifuge.

Le liquide clair qui doit contenir le chlorure d'argent dissout dans l'ammoniaque, est prélevé, mis dans un autre tube à centrifuger et additionné d'acide nitrique au dixième jusqu'à acidification très légère, on ajoute encore une à deux gouttes de sérum physiologique et on centrifuge.

Le précipité de chlorure d'argent, ainsi purifié est dissout dans un centimètre cube d'ammoniaque au

quart. On ajoute 10 cc. d'eau, 10 cc. de solution de cyanure de potassium $\frac{N}{100}$, $\frac{1}{10^e}$ de cc. d'iodure de potassium à 10 % et on verse goutte à goutte la solution de nitrate d'argent $\frac{N}{100}$ jusqu'à opalescence persistante.

On note, au $\frac{1}{20^e}$ de centimètre cube le volume n de nitrate d'argent employé.

On avait préalablement ajusté les solutions d'argent et de cyanure de façon à ce que 10 centimètres cubes de nitrate d'argent $\frac{N}{100}$ produisent juste l'opalescence avec dix centimètres cubes de cyanure de potassium $\frac{N}{100}$, en présence de un centimètre cube d'ammoniaque au quart et un dixième de centimètre cube d'iodure.

Il suffit donc de retrancher n de 10 pour avoir la quantité X d'argent dosé, évaluée en nitrate $\frac{N}{100}$:

soit : $X = (10 - n) \frac{108}{10.000}$ gr. ou bien $(10 - n) 1,08$ mg.

Par exemple pour un dosage témoin effectué sur dix grammes de chair de cobaye neutre à laquelle nous avons mêlé cent milligrammes de Cryptargol, soit trente-cinq milligrammes d'argent, il faut 6 cc. 80 de nitrate d'argent $\frac{N}{100}$ pour obtenir la réaction :

$$(10 - 6,80) \times 1,08 = 34,56 \text{ milligrammes.}$$

La méthode donne une approximation de 98,71 %.

Les résultats sont classés dans le tableau IX, p. 137.

Un deuxième **cobaye n° 2640** a absorbé 7 gr. 50 de Cryptargol en vingt doses, variant de 20 à 50 centigrammes, échelonnées sur trois mois. Sept jours après la dernière ingestion, l'animal est sacrifié par un lavage de circulation qui dure près de trois heures.

Les organes sont directement incinérés et l'argent y est dosé comme ci-dessus.

Le tableau montre que l'argent a diffusé dans tout l'organisme, il n'y a que la rate qui ne nous ait pas révélé de traces de ce métal.

Les points d'élection sont le rein, la vessie, l'urine, et le poumon qui retiennent, en moyenne, de 14 à 30 milligrammes d'argent pour 100 grammes.

Les graisses et les centres nerveux en fixent une assez forte proportion 5 à 7 milligrammes p. 100.

Les surrénales retiennent un fort pourcentage d'argent lorsque le dosage est fait quatre jours après l'absorption de la dernière dose (cobaye n° 2285), mais sept jours après nous ne l'avons pas retrouvé.

Le foie retient naturellement une proportion appréciable de métal, les os beaucoup moins, et il semble (cobaye n° 2640), que ces derniers l'abandonnent assez vite.

Le sang, après sept jours, contient encore 0,54 milligrammes d'argent.

Le tube digestif, en fixerait une moyenne proportion, la majeure partie restant dans l'estomac.

Enfin la peau et les phanères, puis les muscles gardent une faible proportion d'argent.

Nous ne pouvons savoir si le Cryptargol a été

TABLEAU IX

ACCUMULATION DE L'ARGENT		
Cobayes	N° 2285	N° 2640
Temps écoulé depuis la dernière injection.....	4 jours	7 jours
Poids à la mort.....	525 gr.	625
Argent absolu, en milligrammes, 35 pour 100 du Cryptargol.....	390,25	1285
Surrénales... poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	0,20 0,0605 30,2	0,22 0
Rate poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	0,50 0	0,58 0
Cerveau..... poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	3,60 0,27 7,5	
Graisses..... poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	12,44 1,242 9,9	20,30 0,864 4,25
Os..... poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	44,33 0,324 0,730	110 0,0108 0,099
Poumons poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	3,10 0,486 15,67	4,10 0,540 13
Sang + liquide de lavage. poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100		50 0,270 0,54
Foie..... poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	16 0,378 2,36	20 0,270 1,3
Tube digestif. poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	84 0,432 0,48	
Estomac..... poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100		22,20 0,540 24
Intestin..... poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100		80 0,680 0,80
Reins..... poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	5 1,78 35,6	4,55 1,188 26
Vessie + urée. poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	4,55 0,242 5,3	5,20 1,944 37
Muscles poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	92,50 0,216 0,233	200 0,594 0,297
Peau et phanères poids en gr.... arg ^t total en mg. argent pour 100	105 0,145 0,138	140 0,432 0,308

absorbé ou s'il a été décomposé par les sucs digestifs, mais il a permis une imprégnation argentique, non toxique, de l'organisme entier.

Pourcentage d'argent fixé et éliminé :

La quantité d'argent retrouvée est, pour le cobaye n° 2285, de 5,575 milligrammes.

La totalité du poids de l'animal n'a pas été traitée, mais 371 grammes sur 525. Comme les dosages ont été faits sur un échantillon de chaque tissus, on peut calculer la quantité de métal qui vraisemblablement restait fixée dans l'organisme entier, soit :

$$\frac{5,575 \times 525}{371} = 7,888 \text{ milligrammes}$$

Il avait absorbé 390,25 milligrammes d'argent, d'où quantité d'argent fixée p. 100 :

$$\frac{7,888 \times 100}{390,25} = 2,24$$

Quantité d'argent éliminé p. 100 : 97,76.

Chez le cobaye n° 2640 :

Pour 557 grammes de tissus traités on retrouve 7,3608 milligrammes, soit pour la totalité du poids, 8,07 et la quantité d'argent fixée p. 100 est de 0,62 ; la quantité éliminée : 99,38.

Elimination.

Un chien n°, 4 qui vivait depuis deux mois au laboratoire et pesait 18 kgs, avale 0 gr. 25 de Cryptargol par kg. La solution fut introduite directement dans la gueule. Les urines et fèces furent incinérées et les dosages d'argent effectués comme dans les viscères.

Les résultats résumés dans le tableau X montrent que l'élimination urinaire, importante dans les premières heures qui suivent l'absorption de Cryptargol, est encore très appréciable quatre jours après, puis elle diminue et dure, à l'état de traces, pendant au moins un mois. Quarante-cinq jours après l'ingestion, nous ne retrouvons plus d'argent dans l'urine.

Les matières fécales entraînent une bien plus grande quantité d'argent. Supposons que notre chien ait éliminé 300 grammes de matières, celles-ci auraient drainé, le premier jour, la treizième partie de l'argent ingéré.

Au quatrième jour l'élimination est à peu près dix fois moindre, elle est encore assez considérable le septième jour et très appréciable pendant un mois. Après, elle baisse beaucoup, mais se prolonge plus d'un mois et demi.

Quarante-cinq jours après l'absorption de Cryptargol, l'élimination fécale de l'argent est encore légèrement supérieure, pour cent, à l'élimination urinaire du quinzième jour.

Le tube digestif est la voie d'élection pour l'élimination comme pour l'introduction des composés argentiques.

Chien N° 4

TABEAU X

ÉLIMINATION URINAIRE DU CRYPTARGOL			
TEMPS après l'ingestion	QUANTITÉ d'urine employée au dosage	ARGENT trouvé en mg.	ÉLIMINATION en mg. pour 100 gr. d'urine
24 heures....	440 gr.	17,010	3,86
48 heures....	298 —	8,10	2,71
4 jours.....	310 —	3,107	0,97
7 jours.....	400 —	0,216	0,054
15 jours.....	630 —	0,162	0,025
1 mois.....	635 —	0,108	0,017
1 mois et demi	605 —	0	
ÉLIMINATION FÉCALE			
TEMPS	QUANTITÉ de matières	ARGENT en mg.	ÉLIMINATION en mg. pr 100 gr. de matière
24 heures....	20 gr.	7,722	38,610
4 jours.....	25 —	2,862	3;448
7 jours.....	40 —	0,540	1,35
15 jours.....	30 —	0,216	0,72
1 mois.....	25 —	0,108	0,432
1 mois et demi	20 —	0,0041	0,027

CHAPITRE V

ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS

A. — Action sur la nutrition.

I. — VARIATIONS DE LA COMPOSITION DES URINES.

Nous avons vu que le taux des éléments normaux de l'urine de chien était trop variable pour servir de base à la recherche de l'influence d'un médicament sur la nutrition.

Après avoir absorbé 4 gr. 6125 de Cryptargol, notre chien n° 4 ne manifeste qu'un peu d'albumine : neuf centigrammes par litre dans l'urine des vingt-quatre premières heures, et de la pseudo-albumine. Le septième jour, il n'y a plus que trois centigrammes d'albumine, et, après douze à quinze jours, nous ne décelons plus que des traces de pseudo-albumine, celles-ci disparaissent en moins de trois semaines.

Cette dose très considérable de Cryptargol (quinze grammes pour soixante kilogrammes) ne produit pas les troubles qui se manifestent par l'apparition dans l'urine de cylindres, de sucre, d'acétone, de sang ou

TABLEAU XI

INFLUENCE DU CRYPTARGOL SUR LA COMPOSITION DE L'URINE								
Chien N° 4	8/11/30	13/11/30	13/12/30	13/12/30	16/12/30	22/12/30	30/12/30	6/1/31
Poids.....	18 ^k 900	18 ^k 150	18 ^k 450	Injection de 0 gr 25 par kilo soit : 0,25 × 18,450 = 4 gr 6125 de Cryptargol.	24h. après 18 ^k 200	7 j ^{rs} après 17 ^k 600	15 j ^{rs} apr. 17 ^k 800	3 sem. apr. 18 kg.
Urines, 24 heures.	400 cc	200 cc	300 cc		625 cc	725 cc	570 cc	800 cc
N formol.....	0,462	1,417	2,848		0,62	1,59	0,78	0,578
N hypobromite...	20,30	48,33	35,52		14,14	24,65	30	17,5
Coefficient Maillard.	2,27	2,93	8		4,3	5,7	2,6	3,3
N total.....	17,64	27,16	17,64		9,38	14,28	15,96	9,66
Urée Ronchèse...	19,31	45,29	29,42		12,81	21,24	28,33	16,26
Urée Fosse.....	11,32	28,64	25,4		11,42	17,57	24	16,02
Rapport { Ronchèse	54 o/o	77,7	77,60		63,63	69 o/o	82,7	78,33
azoturique { Fosse...	29,9	49	67,		56,70	58 o/o	78	77,83
Phosphates.....	1,92	3,78	2,68		0,85	1,85	1,80	2,9
Chlorures.....	7,2	9	5,4		2	2,4	2,4	1,9
Albumine.....	—	—	—		9 cg et pseudo alb.	3 cg	traces de pseudo alb.	—
Cylindres.....	—	—	—		—	—	—	—
Sucre.....	—	—	—		—	—	—	—
Acétone.....	—	—	—		—	—	—	—
Sang.....	—	—	—		—	—	—	—
Pigments biliaires	—	—	—		—	—	—	—
Acides biliaires...	—	—	—		—	—	—	—
Réaction.....	alcaline au tour- nesol, acide à la phtoléine.	acide	alcaline		acide	acide	acide	

d'éléments biliaires ; nous n'avons pas trouvé trace de ces éléments dans l'urine du chien traité.

II. — ACTION SUR LES DIGESTIONS.

L'influence du Cryptargol sur les phénomènes digestifs a été étudiée dans les mêmes conditions que celle de l'Allochrysine : elle est résumée par les schémas suivants :

1° *Influence sur la digestion pepsique :*

Dissous dans 30 cc. de suc gastrique artificiel,

10 gr. ‰ Crypt.,	soit 0 gr. 30 p. 30 cc.	empêchent digest. fibrine
5 — —	0 gr. 45 —	gênent — —
2 — —	0 gr. 06 —	gênent un peu —
1 — —	0 gr. 03 —	gênent à peine —
0,50 — —	0 gr. 015 —	ne gênent pas —

Les doses employées en thérapeutique, 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par repas ne sauraient troubler la digestion pepsique des albuminoïdes.

2° *Action sur la digestion pancréatique :*

a) *Sur digestion trypsique de la fibrine :*

Le suc pancréatique artificiel tenant en dissolution

10 gr. ‰ de Cryptargol,	ne digèrent pas la fibrine
5 — —	digèrent mal —
1 — —	digèrent bien —

b) *Sur l'action amylolytique vis-à-vis de l'empois d'amidon.*

Cinq gouttes de solution de pancréatine à un pour cent, agissant sur un gramme d'empois d'amidon, en présence de :

2 gr. ‰ de Cryptargol	produisent 28 gr. ‰ de maltose.
1 — — — —	38 — —
0,50 — — — —	41 — —
0,25 — — — —	42 — —

Sans Cryptargol, dans les mêmes conditions, il se forme quarante-quatre grammes de maltose. Des essais effectués par la réaction de l'iode sur les produits de digestion concordent avec ces résultats :

En présence de un gramme, et jusqu'à 0 gr. 30 de Cryptargol, on obtient une teinte bleue indiquant que l'amidon n'est pas entièrement hydrolysé.

Les mêmes essais faits avec une solution de diastase à un pour cent, donnent des résultats comparables.

Notre dérivé argentique peut, à très fortes doses, gêner un peu différentes phases de la digestion, surtout les phénomènes diastasiques et amylolytiques, mais en pratique, les doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par repas, ne peuvent vraisemblablement entraver la digestion.

Tout produit antiseptique a une action indirecte sur les phénomènes digestifs : action que nous ne pouvons pas suivre *in vitro*, en milieu stérile. En effet, en désinfectant le tube digestif, il supprime les actions microbiennes dont certaines favorisent les digestions.

Mais c'est là un très léger inconvénient qui ne tient pas devant l'intérêt qu'il y a, dans certains cas, à réaliser une désinfection efficace du tube digestif.

III. — VARIATIONS DU POIDS.

Si nous enregistrons les poids d'animaux traités au Cryptargol comparativement à ceux d'animaux témoins, nous pouvons avoir, de l'influence du Cryptargol sur la nutrition, une notion approximative.

Le chien n° 4, après avoir absorbé 0 gr. 25 de Cryptargol par kilogramme, perd en deux jours 500 gram-

mes sur 18 kilogrammes, mais les récupère dans les dix jours suivants. Le chien témoin augmentait, en cette période de 100 grammes pour 20 kilogrammes.

Le cobaye n° 2285 voit son poids passer de 535 gr. à 580 gr. pendant les dix jours au cours desquels il ingère trois doses de 0 gr. 50 par kilogramme. Après la quatrième dose, le poids baisse un peu mais d'une façon insignifiante : 20 grammes.

Le cobaye n° 2640, pendant les trois mois de traitement augmente assez régulièrement de poids ; après qu'il eut absorbé 7 gr. 50 de Cryptargol par kilogramme, son poids avait passé de 465 gr. à 615 grammes.

Pendant le même laps de temps, un cobaye témoin, recevant la même nourriture augmentait dans les mêmes proportions, son poids variait de 395 gr. à 605 grammes.

C'est la meilleure preuve que le Cryptargol, même à doses considérables n'a pas d'influence amoindissante sur la nutrition.

B. — Action sur la respiration et la circulation.

Nous avons suivi le nombre des pulsations et des respirations, chez les cobayes n°s 2285 et 2640, avant et après leur avoir fait avaler des doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 50 par kilogramme, de Cryptargol.

Le rythme ne variait pas hors des limites normales. Les respirations oscillaient entre 56 et 74 par minutes et les pulsations de 88 à 100.

On peut dire que le Cryptargol ingéré, laisse ces deux dernières fonctions indifférentes.

CHAPITRE VI

DÉTERMINATION EXPÉRIMENTALE DES DOSES TOXIQUES. — LÉSIONS

Cette question a été traitée dans la thèse, déjà citée du docteur Cotte (1), il y avait étudié :

1° *La toxicité par injection :*

On n'emploie pas le Cryptargol en injections sous-cutanées parce que la solution est mal absorbée, « le produit reste à l'endroit où il a été introduit. L'injection à la dose de un centimètre cube, d'une solution à un pour cent ne provoque pas chez le cobaye d'accidents mortels, mais seulement des phénomènes locaux dans quelques cas : douleur, œdèmes, impotence du membre. »

2° *La toxicité par injection :*

« De nombreuses expériences ont établi que l'on peut donner au cobaye, par voie buccale, plus d'un gramme de Cryptargol par kilogramme de poids total de l'animal sans obtenir d'accidents mortels. La mort n'est sur-

(1) Thèse de médecine, Lyon, 1923-24, n° 73.

venue qu'aux doses de deux grammes par kilogramme d'animal.

L'autopsie des cobayes morts à la suite de l'ingestion des doses toxiques a révélé des lésions intestinales, celles-ci consistent en des ulcérations de la muqueuse, la cavité intestinale était remplie par un liquide hémorragique, ces lésions sont à rapprocher de celles que l'on a rencontrées dans les cas d'intoxications aiguës par le nitrate d'argent. Les autres organes ne présentaient aucune lésion particulière : le cœur était absolument normal, les poumons présentaient quelques infarctus, le rein et les capsules surrénales étaient particulièrement congestionnés, la rate et le foie paraissaient plus rouges que de coutume. »

Nous n'avons pu confirmer cette expérimentation parce que notre clapier était décimé par une infection intercurrente.

Mais le fait d'avoir fait absorber au cobaye n° 2640, 7 gr. 50 par kilogramme et par doses considérables de 0 gr. 20 à 0 gr. 50, est suffisamment éloquent pour nier, au moins dans les limites de la posologie courante, toute action toxique du Cryptargol.

Résultats anatomo pathologiques.

L'autopsie des cobayes n° 2285 et n° 2640 ne donne pas d'indications nettes puisque la circulation avait été lavée. On remarque pourtant des traces de congestion de l'intestin grêle et de la vessie.

Les coupes histologiques révèlent de très légers dégâts : aux poumons quelques points d'atélectasie,

dans les reins, des hémorragies très discrètes concernant la région des tubuli contorti.

Le foie, la rate et les surrénales sont indemnes.

Les intestins présentent quelques éléments réactionnels anormaux.

Il n'y a pas de lésions, les principaux organes sont à peine touchés par l'argent ; le foie ne présente aucune trace d'altération.

Cobaye n° 2640, sacrifié après avoir absorbé en doses fractionnées, 7 gr. 50 de Cryptargol par kilogramme.

Rein. — Quelques hémorragies très discrètes dans la région des tubuli contorti.

Foie. — Rien à signaler.

Capsules surrénales. — Rien à signaler.

Poumon. — Quelques points légèrement atélectasiés.

Rate. — Rien à signaler.

Les vaisseaux sont vides de sang.

Cobaye n° 2285, sacrifié après avoir absorbé quatre fois 0 gr. 50 de Cryptargol par kilogramme.

Poumon. — Léger degré d'atélectasie avec, en certains points, présence de leucocytes groupés en amas, en particulier autour des vaisseaux.

Gros intestin. — Les espaces interglandulaires sont garnis d'assez nombreux éléments réactionnels dont certains n'existent pas normalement : lymphocytes, éosinophiles et quelques plasmocytes avec également des polynucléaires.

Intestin grêle. — Mêmes observations, mais les plasmocytes sont très rares et il ne semble pas exister de polynucléaires.

Foie. — Rien à signaler.

Rein. — L'épithélium des tubuli est altéré en certains points mais il est possible que la fixation laisse à désirer.

CHAPITRE VII

POSOLOGIE. — APPLICATIONS

Le Cryptargol est appelé à exercer son action antiseptique à l'intérieur et à l'extérieur.

I. — Usage interne. — Antisepsie intestinale.

Les sels d'argent furent à peu près les seules substances minérales employées dans le but de la désinfection intestinale. Le nitrate d'argent surtout, même avant que Raulin en signale les remarquables propriétés antivégétatives, a été préconisé à l'intérieur, notamment par Trousseau, sous forme de lavements, potions et pilules.

Mais ce traitement avait bien des inconvénients, décomposition avec mise en liberté d'acide nitrique, d'où action caustique, et argyrisme avec pigmentation des muqueuses.

C'est pour remédier à ces inconvénients que MM. Lumière et Perrin ont préparé le Cryptargol.

Ce dérivé argentique répond aux conditions que Bouchard demande à un antiseptique intestinal (1) :

1° difficilement assimilable il peut cheminer dans toute l'étendue du tube digestif et exercer une action prolongée ;

2° très soluble, il peut pénétrer le contenu intestinal et exercer son action microbicide sur toute la surface de la muqueuse.

3° l'absence de propriétés caustiques et de toxicité en permet un usage prolongé qui assure l'entretien du tube digestif dans un état favorable d'antisepsie.

D'autre part, la dose thérapeutique très suffisante de 0 gr. 60 par jour, pour un adulte, et 0 gr. 40 pour un enfant, assure une marge très large entre l'équivalent thérapeutique et l'équivalent toxique, ce dernier serait en effet d'au moins un gramme par kilogramme, soit soixante-trois grammes au minimum.

Rappelons que le Cryptargol n'entrave pas les digestions et que son pouvoir antiseptique est net à des dilu-

tions de $\frac{1}{5.000^e}$ à $\frac{1}{10.000^e}$ vis-à-vis des bactérium coli, du bacille d'Eberth, de Shiga, et du vibrion cholérique.

« Son pouvoir bactéricide est efficace dans les infections intestinales dont l'agent reste localisé dans l'intestin, telles que les diarrhées infantiles, les infections à colibacille, celles dues à une stase intestinale.

En ce qui concerne d'autres affections, la fièvre typhoïde, par exemple, où l'agent infectieux passe

(1) Les indications thérapeutiques sont empruntées à la thèse déjà citée du Docteur Louis Cotte.

rapidement dans le sang, il est évident que l'antiseptique ne pourra être efficace qu'à condition d'être mis en œuvre avant la période septicémique. »

Or nous avons montré que l'argent passait aussi dans le sang et pouvait imprégner tous les tissus, il pourrait donc atteindre partout l'agent infectieux.

L'expérimentation clinique devra décider si l'agent passe en proportions suffisantes dans les organes sous une forme où il conserve ses propriétés antiseptiques, c'est-à-dire si un organisme infecté peut être stérilisé grâce à l'absorption *per os* de Cryptargol.

Même si l'argent pénétrait les tissus en une combinaison albuminoïde dans laquelle il perdrait toute activité, le Cryptargol pourrait encore dans les septicémies rendre d'utiles services à la période terminale, en agissant vis-à-vis d'infections secondaires qui prolongent parfois l'affection et qui sont favorisées par l'état de la muqueuse intestinale après la première atteinte.

Des expériences cliniques ont été poursuivies par M. le Professeur Weill à la Charité de Lyon, des observations ont été publiées par le docteur Cotte, en voici les conclusions :

« Le Cryptargol a donné des résultats remarquables, son action s'est toujours manifestée dans un délai variant de deux à trois jours. »

Plus récemment, le docteur Bascompte, de Barcelone (1), tenait « à honneur de déclarer en toute sincérité que le Cryptargol a brillamment répondu à toutes

(1) F. Bascompte, Professeur de thérapeutique. Notes sur un nouvel antiseptique intestinal. *Avenir Médical*, (décembre 1928).

les espérances fondées sur lui. » Il le préconise dans la diarrhée infantile, les embarras gastriques fébriles de la seconde enfance, dans les diarrhées aiguës de l'adulte et la fièvre typhoïde.

Doses thérapeutiques :

Chez l'adulte le Cryptargol est administré en pilules dosées à 0 gr. 10, de quatre à cinq pilules par jour : deux au début des repas. Chez l'enfant, il est absorbé sous forme de sirop titré à 0 gr. 10 , par cuillerée à café, on donne trois ou quatre cuillerées par jour, et par dose une cuillerée mélangée à quatre ou cinq fois son volume d'infusion ou de lait.

II. — Usage externe.

Les solutions de Cryptargol présentent sur celles des autres dérivés argentiques, l'avantage d'être absolument indolores, de ne pas irriter les tissus, de se conserver à la lumière, de ne tacher ni les téguments ni le linge. Son pouvoir antiseptique et kératoplastique lui assurent une place très favorable à côté du nitrate d'argent, du protargol et du collargol.

1° Dans les affections des voies génito-urinaires.

Le Cryptargol s'est montré satisfaisant pour le traitement d'urétrites à gonocoques. Il a sur le nitrate d'argent et le permanganate de potassium l'avantage de respecter l'épithélium uréthrale. Il était employé en lavage ou en injections. Les malades n'ont accusé aucune douleur, au bout de peu de temps la nature de l'écoulement se modifiait, les gonocoques apparais-

saient moins nombreux et extra-cellulaires, la guérison a été obtenue au bout d'un mois de traitement environ.

Pour le traitement des cystites aiguës, on utilise généralement des instillations qui consistent à faire pénétrer dans la vessie vingt à trente gouttes de solution au centième.

Les lavages de vessie seront pratiqués avec la solution au millième. On fera passer selon la technique et les précautions habituelles, 500 à 1000 grammes de cette solution quotidiennement, autant que possible.

Pour la désinfection des voies vaginales, employer la solution au millième. On peut la concentrer de deux à cinq pour mille.

Dans le traitement de la blennorrhagie uréthrale, on pratique des injections deux à trois fois par jour, la première à canal ouvert pour nettoyer la muqueuse, les deux autres gardées cinq minutes, avec les solutions dont la concentration peut varier de un à cinq pour cent. Si l'urèthre postérieur est atteint, on aura recours aux grands lavages uréthro-vésicaux avec les solutions de un millième à cinq millième, deux lavages par jour au début, un seul dans la suite.

2° Appliquées à l'usage chirurgical,

Les solutions de Cryptargol ont été utilisées avec succès dans les cas de perte de substance étendue, pour la désinfection et l'épidermisation des brûlures superficielles. Leur emploi a été également recommandé pour le traitement des folliculites. On utilise couramment la solution au millième, on peut concentrer jusqu'à 5 à 10 p. 1000, ou employer une pommade au Cryptargol.

3° *Dans le traitement des affections oculaires :*

Le Cryptargol a également montré des avantages sur les sels d'argent ses prédécesseurs. Avec lui on ne risque pas le catarrhe oculaire observé parfois avec le nitrate préconisé par Crédé.

L'argyrol s'est montré insuffisant dans des cas d'ophtalmies confirmées et un traitement prolongé provoquait des accidents d'argyrose ; l'argentamine est assez caustique. Le protargol a donné les effets les plus satisfaisants mais ses solutions facilement altérables sont d'un emploi peu commode.

Le docteur Jacqueau a utilisé le Cryptargol et s'en est montré satisfait, aussi bien au point de vue des résultats thérapeutiques qu'il a obtenus que de sa parfaite innocuité.

Employé à la clinique obstétricale de la Charité de Lyon, à la place de Crédé, pendant près de deux mois, il a donné également pleine satisfaction.

Le Cryptargol sera employé en ophtalmologie sous forme d'un collyre isotonique aux larmes, c'est-à-dire à 14 p. 1000 de NCl et contenant 5 ou 1 p. 100 de Cryptargol.

Pour la prophylaxie de l'ophtalmie du nouveau-né et dans les conjonctivites graves, comme traitement d'attaque, on utilisera le collyre à 5 p. 100, dès que l'amélioration le permettra, si le traitement doit se prolonger on prendra ensuite le collyre plus faible à 1 p. 100, employé d'emblée dans le traitement des conjonctivites banales.

TROISIÈME PARTIE

**Antimoniouthiopropanol sulfonate
de sodium.**

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'antimoine, plus ou moins confondu avec son sulfure, *stimmi* pour les Grecs, *stibium* pour les Romains, a aussi préoccupé les auteurs anciens.

Dioscoride, puis Galien et Pline l'auraient signalé. Il est classique de dire que Basile Valentin (1), à la fin du xv^e siècle, décrit le premier les propriétés de l'antimoine et le mentionne sous le nom courant d'aujourd'hui : nom qui ferait allusion à l'acte funeste que l'antimoine aurait eu sur des moines qui étudiaient ses propriétés, ou bien qui viendrait du grec *anti-monos* et dirait les difficultés de l'obtenir seul, c'est-à-dire pur.

On lui attribuait la propriété de rendre les métaux plus fusibles, de faire engraisser et de purger.

On connaît l'histoire des « pilules perpétuelles », petites balles d'antimoine que le malade avalait pour se purger et qui, rendues presque intactes, servaient indéfiniment et se transmettaient pour ainsi dire en héritage de famille.

(1) Basile Valentin *Currus triumphalis antimonii*.

Au XII^e siècle, Paracelse trouve la teinture d'antimoine et la préconise pour « restaurer les malades et les renouveler ».

« L'art chimique a premièrement cognu que l'antimoine seul avait la puissance de repurger l'or sans y laisser aucune impuritez et les medecins voulant experimenter ses forces à l'endroit du corps humain, ont appris qu'il fallait retirer la teinture pour faire au corps de l'homme ce qu'il fait à l'or en le nettoyant. »

« Comme l'antimoine purge l'or seulement et qu'il consume tous les autres métaux et que, quand aux forces et à la perfection l'homme a grande similitude avec l'or, l'antimoine amène seulement l'or et l'homme au suprême degré de perfection et purité. La nature donc de cet antimoine est purgative, mais sans rejeter les fèces, il chasse seulement dehors ce qui rend l'homme impur, et, ayant purgé la cause des Maladies et Ulcères, il réduit l'homme au suprême degré de santé. »

De telles perspectives furent amplement exploitées par les Charlatans, Empiriques, « Chymistes qui faisaient leur Idole de l'Antimoine » et c'est contre eux surtout que Guy Patin, un siècle plus tard, mena une si vive campagne. Il ne condamnait pas l'usage de l'Emétique (1) « magnié par un sage et prudent Médecin », mais il lançait contre l'Antimoine et les Empoisonneurs publics, un ouvrage en vers hexamètres et pentamètres, *Stibie nexa Vindica* et dressait le « Martyrologe de l'Antimoine », registre fort gros de ceux

(1) Découvert en 1631 par Adrien Myrmiet *Thesaus chimici medicus*.

que, dans des mains charlatanesques « *qui experimenta per mortes agebant* », l'antimoine avait tués.

Renaudot, qui pourtant était médecin, de l'Ecole de Montpellier, répondait par « Antimoine justifié, Antimoine triomphant ».

Jacques Perreau publiait « Le Rabat-joie de l'Antimoine ». Dans cette fameuse querelle, l'antimoine est bien plutôt un prétexte aux chicanes de ces messieurs qu'un sujet d'études et d'expériences.

Entretenue par le souffle même de la discussion, sa réputation persiste, et en différentes combinaisons : antimoniate acide de potassium, kermès minéral (1), tri et pentasulfure, oxysulfure, chlorure et oxychlorure, oxyde blanc, préparations qui évoluèrent dans les différentes éditions du Codex, l'antimoine fut assez largement employé comme controstimulant, expectorant et dia-phorétique à faibles doses, émetisant à hautes doses.

Trousseau a tenté l'emploi de l'antimoine métallique pour combattre la pneumonie et le rhumatisme articulaire.

Depuis les travaux d'Ehrlich, le succès des dérivés organiques de l'arsenic contre la syphilis et les maladies à trypanosomes, a entraîné, par suite de la connaissance des analogies entre les deux métalloïdes, des recherches sur les propriétés des dérivés de l'antimoine. On s'est rendu compte que, si ceux-ci, comme ceux du bismuth, agissent sur les trypanosomes, leur action est plus faible que celle des composés arsénicaux et que d'une manière générale et du point de vue toxicologique, ils ne se comportent pas comme ces derniers.

(1) Découvert par Glauber, milieu du XVII^e siècle.

En effet, les transformations, par introduction dans des radicaux organiques, qui conduisent à la désintoxication de l'arsenic, en renforçant l'activité thérapeutique, n'ont pas la même influence sur les composés antimoniés correspondants. Ces derniers sont moins profondément désintoxiqués, probablement, pensons-nous, parce que le reste antimonie y est plus labile, moins solidement attaché que le reste arsénical.

Le premier des composés antimoniés, qui ait été expérimenté, dans cet ordre d'idée, est l'*émétique*.

Les propriétés trypanocides de l'émétique ont été signalées par Plimmer et Tomson en 1907 (1) et Hornby en 1919 (2).

Ce composé a été reconnu actif également sur la maladie du sommeil et sur divers trypanosomiasés et leishmaniosés.

Cette activité a été confirmée par d'autres, notamment par Laveran (3) qui a employé un émétique d'aniline.

On a varié les combinaisons dérivées de l'acide antimoniotartrique, et, par exemple, étudié l'efficacité soit de l'antimoniotartrate de coesium.



soit de l'antimoniotartrate d'éthyle, soit encore un antimonibitartrate d'ammoniaque et de potasse. Celui-ci fut employé contre la syphilis par Tsu Zukia sous le nom d'antiluétine.

Mais on a pu se rendre compte que l'oxyde antimo-

(1) Plimmer et Tamson. *Praced Royal. Soc. London*, t. XXXC, p. 1.

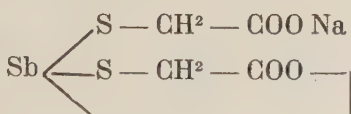
(2) Hornby. *Vet. Journ.* 1919, p. 89.

(3) Laveran. *C. R. t. CXLIX*, p. 546 (1909) ; t. CLI, p. 580 (1911).

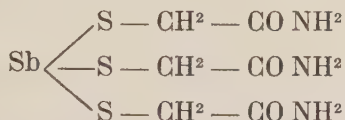
nieux seul, que l'on utilise à l'état d'émulsion, laquelle est parfois désignée sous le nom de kixiline, a par lui-même une action sur les parasites du sang. Et on a pu avec lui, dans le traitement du nagana, de la dourine, et de la maladie du sommeil des rats, obtenir une stérilisation durable.

Tandis que cet oxyde antimonique $Sb(OH)_3$ n'a pas d'action sur la spirillose des poules.

On a préparé et essayé le sel de soude de l'acide antimonyle thioglycolique :



et la triamide de cet acide :



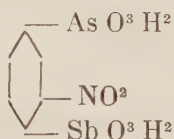
qui se sont montrés peu toxiques et cependant très actifs sur les trypanosomes.

On a préparé aussi d'autres dérivés des acides mercapto-carboniques de la série aliphatique, comme celui de l'acide thioglycérine sulfonique, ou de la série aromatique, par exemple, celui des acides mercapto-benzol-carbonique et amino-mercapto-benzol 1 carbonique.

On a aussi préparé une combinaison antimonlée complexe, soluble dans l'eau, de la série quinoléique, en faisant agir l'oxyde d'antimoine sur les sels de l'acide 8 oxyquinoléine-sulfurique.

Plus récemment on a vu le dérivé antimonié de l'acide thioglycérine sulfonique, dont nous joignons une étude particulière à celle des autres dérivés de cet acide que nous poursuivons.

On a, depuis, essayé le gallate d'antimoine, et l'antimonylpyrogallol et l'antimonylprotocatéchine, puis des aryles-stibines, telles que le sel de soude de l'acide para-minophénylstibine-méthane sulfonique. Mais l'effort le plus considérable a porté sur les dérivés aromatiques rattachés à l'acide phénylstibinique $C^6H^5 - SbO^3H^2$, dont on a recherché les analogies avec l'acide phénylarsinique $C^6H^5 - AsO^3H^2$. On a même préparé un acide nitro-phénylarsinique stibinnique.



L'introduction du radical antimonieux dans les radicaux aromatiques est en général réussie par la diazotisation, analogue à celle qui a été découverte par Barth et Schmidt pour l'introduction du radical arsénieux. Il suffit de traiter les sels de diazonium dérivés des diverses arylamines, par les antimonites alcalins pour obtenir, après décomposition des diazoantimonites par les alcalis, le sel alcalin de l'acide arylostibinnique cherché.

Par exemple : les acides phénylstibinique, oxyphénylstibinique, aminophénylstibinique que l'on a essayés ainsi que leurs dérivés halogènes, ou que les dérivés acylés de l'acide aminophénylstibinique, tels

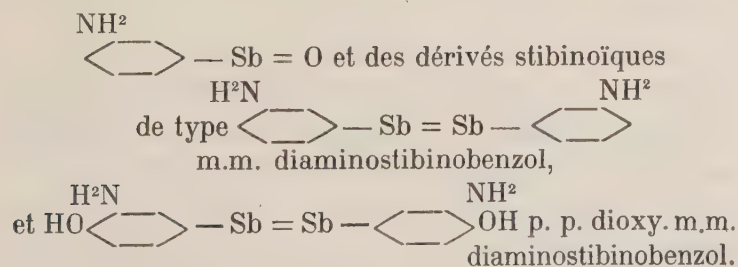
que l'acétylaminophénylstibinique, ou bien le benzène-sulfonylamino phénylstibinique et les carbaminophényles et thiocarbaminophényles divers.

On a préparé de la même manière, les autres arylstibiniques secondaires et tertiaires, en traitant les sels de diazonium non plus par les antimonites, mais par les monoaryle et les diaryle-oxydes d'antimoine.

Mais on peut encore préparer les acides diarylstibiniques par oxydation à l'aide de l'eau oxygénée des triarylstibines, que l'on obtient à partir du trichlorure d'antimoine.

Mais, d'une manière générale, la préparation des acides arylstibiniques est plus difficile que celle des dérivés arylarsiniques correspondants, parce qu'ils perdent plus facilement leur radical antimonieux qui est plus labile.

Enfin, de même qu'on obtient des dérivés de l'arsenic trivalents comme les oxydes d'arsines et les arsénos par réduction des acides arsiniques où l'arsénique est pentavallent, de même on obtient des oxydes de stibines du type :



par réduction ménagée des acides monoarylstibiniques correspondants.

Le type de ces corps, dans lesquels l'acrylation du

groupe aminé a produit un très fort renforcement des propriétés parasitocides qui manquent à peu près aux produits aminés, est le sel de soude de l'acide acétyl-aminophénylstibinique. On l'appelle le *Stibenyl*.

Non seulement on a proposé les sels de soude de ces acides acyle-amino arylstibiniques, mais aussi divers sels d'amines.

L'activité de ces produits sur les divers parasites du sang, varie d'un corps à l'autre et d'un parasite à l'autre. Tel est actif sur les spirochètes et les trypanosomes et pas sur la spirillose des poules, tel autre agit bien sur cette dernière.

On a employé, avec quelque succès, quelques-uns d'entre eux contre la lèpre, la malaria et la maladie du sommeil. Mais on peut dire que jusqu'ici aucun de ces composés stibiniques, dans la pratique du traitement de la syphilis et des trypanosomiasés n'a pu surpasser et détrôner les compositions arylarsiniques.

Aussi a-t-on essayé de renforcer l'action parasitocide de l'antimoine en l'associant à d'autres antiseptiques.

Danich a préconisé une combinaison d'antimoine et d'argent.

Berg et Van der Elst et Missal (1) ont obtenus des résultats par l'association du 205 Bayer, 309 Fourneau et de l'émétique dans le traitement de bœufs et de buffles infectés par le *Tr. congolense* et *Tr. dimarphon*.

Tout récemment, L. Launoy, P. Nicolle et M^{re} M. Prieur (2), publiaient un travail sur l'action trypanocide

(1) Van der Elst et Missal. *Ann. Méd. Vét.*, février 1930 et *Congrès International d'Agriculture tropicale*, juillet 1930.

(2) (*C. R. Soc. de Biologie*, 13 mars 1931, T. CVI, n° 9, p. 712).

synergique du 205 Bayer, 309 Fourneau et de quelques composés organiques d'antimoine sur l'infection expérimentale à *Trypanosoma congolense* de la souris et du cobaye, dont voici les conclusions :

« 1° Le synergisme qui se manifeste dans le sens de la stérilisation des organismes est particulièrement net avec deux dérivés trivalents de l'antimoine — l'antimonio thioglycolate de sodium et l'antimonio trithioglycolate de sodium ;

2° Nous pensons que, dans ces actions synergiques, le rôle prépondérant appartient au 309. Dans les expériences ci-dessus, au composé antimonié serait réservé l'action de mordantage, qui permet l'attaque du parasite par l'urée complexe en circulation dans le sang ;

« 3° L'association 309 + composés antimoniés, ne possède pas de propriétés préventives contre les infections à *Tr. congolense* de la souris. »

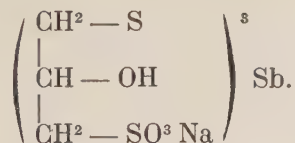
CHAPITRE II

CONSTITUTION. — PROPRIÉTÉS.

Préparation (1) : « On dissout jusqu'à refus l'hydrate antimonieux dans le thiopropanol sulfonate de sodium. Quand cette dissolution est terminée la liqueur est légèrement acide et il convient de la neutraliser avec de la soude.

Par évaporation, la combinaison ne cristallise pas ; évaporée à sec, la solution donne un produit blanc.

Composition : Le dosage de l'antimoine dans ce dérivé organométallique correspond à la formule de constitution suivante :



MM. Lumière et Perrin eurent en effet les résultats suivants :

antimoine trouvé	calculé d'après la formule
15 %	17,31 %

(1) A. Lumière et Fr. Perrin. Nouveaux dérivés métalliques du thiopropanol sulfonate de sodium. (*Bulletin Soc. Thérap.*, t. XXXIV., 1929, p. 218).

Propriétés : C'est un corps blanc extrêmement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, l'éther et les solvants organiques.

Le composé ne semble pas s'altérer quand on le chauffe à 200°. Mais la solution aqueuse, même à froid, se décompose assez vite.

L'Hydrogène sulfuré produit un précipité rouge orangé de sulfure d'antimoine ;

Le sulfure d'ammonium : un précipité rouge brun soluble dans un excès de réactif ;

L'ammoniaque, le carbonate de soude, le zinc ou l'étain sont sans action ;

Le nitrate d'argent en solution dans la soude donne un précipité noir abondant ; l'ammoniaque en excès ne dissout pas ce précipité qui, d'après Pillitz, serait dû à un mélange d'argent et d'antimoine.

CHAPITRE III

POUVOIR ANTISEPTIQUE

Les propriétés antiseptiques de notre dérivé de l'antimoine, étudiées en même temps que celles des précédents composés, se montrent presque aussi faibles que celles de l'Allochrysine.

A. — Pouvoir antivégétatif.

Le *pouvoir antivégétatif* vis-à-vis des germes ordinaires de l'air se manifeste à 5 p. 1.000. Comparé à celui d'autres produits étudiés par Miquel, ce résultat classe le dérivé antimonique parmi les corps modérément antiseptiques à côté de l'acide arsénieux et de l'acide borique ;

B. — Vis-à-vis des cultures pures, le tableau n° XII résume les expériences faites dans les mêmes conditions que pour les composés de l'or et de l'argent ;

C. — Sur les moisissures le pouvoir antivégétatif est beaucoup moins net, en présence de 1 p. 500 de notre dérivé dans la culture, l'*Aspergilles niger*, le *Penicillium glaucum*, l'*Aspergilles repens*, l'*Oidium lactis*, le *Saccha-*

TABLEAU XII

POUVOIR ANTIVÉGÉTATIF DE L'ANTIMONIO THIOPROPANOL SULFONATE DE SODIUM									
Cultures de :	Solutions à	24 h.	48 h.	4 j.	6 j.	8 j.	10 j.	15 j.	20 j.
Coli	5 p. 1.000....	—	—	—	—	—	+		
	1 p. 1.000....	—	—	—	+				
	— 5.000....	—	—	+					
	— 10.000....	—	—	+					
	Témoin	+							
Eberth	5 p. 1.000....	—	—	—	—	—	—	—	
	1 p. 1.000....	—	—	—	+				—
	— 5.000....	—	—	+					
	— 10.000....	—	—	+					
	Témoin	+							
Shiga	5 p. 1.000....	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 p. 1.000....	—	—	—	—	—	—	—	—
	— 5.000....	—	—	—	—	—	—	+	
	— 10.000....	—	—	—	+				
	Témoin		+						
Choléra	5 p. 1.000....	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 p. 1.000....	—	—	—	—	—	—	—	+
	— 5.000....	—	—	—	—	—	—	+	
	— 10.000....	—	—	—	+				
	Témoin	+							
Pyocyanique ..	5 p. 1.000....	—	—	—	—	—	+		
	1 p. 1.000....	—	—	+					
	— 5.000....	—	+						
	— 10.000....	+							
	Témoin	+							
Staphylocoque ..	5 p. 1.000....	—	—	—	—	—	+		
	1 p. 1.000....	—	—	—	—	+			
	— 5.000....	—	—	—	+				
	— 10.000....	—	—	+					
	Témoin		+						
Charbon	5 p. 1.000....	—	—	—	—	—	—	+	
	1 p. 1.000....	—	—	—	—	—	—	+	
	— 5.000....	—	—	—	—	—	+		
	— 10.000....	—	—	—	—	+			
	Témoin	+							

romyces ellipsoïdus, le *Beauveria bassiana* végètent en deux à trois jours.

L'action est donc à peu près nulle.

B. — Pouvoir bactéricide.

Le phénol coefficient n'est guère supérieur à 1 : la subculture correspondant à une solution à 1 p. 200 est négative, mais seulement lorsque le contact du Bactérium Coli avec la solution antiseptique a été prolongé dix-huit heures, il faut une concentration de 1 p. 100 pour tuer les germes en cinq minutes, comme le fait le phénol.

Nous constatons des propriétés antiseptiques plus nettes qu'avec l'Allochrysine, mais trop faibles encore pour prétendre à un intérêt pratique.

Dans cette série de dérivés du thiopropanol sulfonate de sodium, à laquelle nous pouvons ajouter le dérivé bismuthique, dont nous avons évalué aussi les médiocres propriétés antiseptiques, l'apanage d'un pouvoir antiseptique utilisable, et, en fait, utilisé depuis un certain nombre d'années déjà, revient au seul dérivé argentique.

CHAPITRE IV

ACCUMULATION. — ÉLIMINATION

Deux cobayes ont reçu des doses répétées d'antimiothiopropanol sulfonate de sodium, par injections sous-cutanées, dans le but de rechercher, dans leurs organes, les points d'accumulation de l'antimoine.

Le cobaye n° 1390, mâle, 380 gr., reçoit en quinze injections, une quantité totale de 0 gr. 59425 de dérivé de l'antimoine, soit, à 15 p. 100, 0 gr. 0891375 d'antimoine.

Cinq jours après la dernière injection, nous avons lavé la circulation par le liquide de Ringer, citraté à 4 %.

L'opération dure une heure et demie, il est passé 100 cc. du liquide, on tue le cobaye par le chloroforme, sitôt l'anesthésie complète, on introduit encore du liquide dans la crosse de l'aorte puis directement dans le cœur et on ouvre la veine cave inférieure.

A l'autopsie les organes paraissent bien exsangues, les poumons, le foie, les intestins sont décolorés, la rate est encore un peu rouge et granuleuse, la vésicule biliaire est grosse, les reins sont petits, décolorés, les surrénales sont un peu volumineuses.

Le second cobaye, n° 1975. mâle, 640 gr., reçoit quinze fois 0 gr. 10 par kgr., au total : 0,9293 du dérivé, soit : 0 gr. 13839 d'antimoine.

Sept jours après la 15^e injection, on procède au lavage de la circulation.

Au début de l'opération le nombre des pulsations est de 75, des respirations 55, l'animal a quelques tremblements.

Trois quart d'heure après le cœur fléchit : 60 pulsations ; les respirations restent normales, 55.

Une heure et demie après : pulsations 63 ; respiration 48.

Deux heures après le début du lavage : pulsations 63 ; respirations 58.

Deux heures et demi après notre cobaye tremble toujours un peu : pulsations 60 ; respirations 55.

Trois heures après, le cœur bat toujours, mais plus faiblement, 45 pulsations à la minute, tandis que les respirations restent sensiblement normales : 52.

Une dose massive de chloroforme achève l'animal.

A l'autopsie les poumons, bien décolorés, présentent des taches brônâtres et de véritables points bruns noirs, à peine gros comme une tête d'épingle, mais très nets ; le foie est jaunâtre et présente quelques traces de piqueté hémorragique, le tube digestif, le cerveau, les reins sont exsangues, les surrénales sont hypertrophiées, la rate reste très rouge, les graisses sont modifiées, présentent un amas de granulations jaunâtres dans une masse gélatineuse transparente.

Les organes de ces deux cobayes furent soigneusement pesés en vue d'un dosage précis.

Nous ne pouvions plus employer la calcination pour détruire la matière organique puisque l'antimoine donne des produits de décomposition volatils.

Pour les organes du cobaye 1390, nous avons employé la méthode de destruction préconisée par Kohn-Abrest (1). « Pour 5 gr. environ de matière, on ajoute 5 cc. de NO^3H et on fait tomber goutte à goutte en agitant 5 cc. de H^2O^2 à 100 v. ; après un contact de vingt-quatre heures, on porte à l'ébullition sur une plaque d'amiante et on finit de dessécher, dans un creuset, à l'étuve à 110° . On ajoute au résidu, en délayant bien, 10 cm^3 de solution de nitrate de magnésie à 20 % et 1 gr. de magnésie calcinée et on replace à l'étuve à dessiccation pendant deux heures environ. On ferme le creuset et on porte au four à moufle que l'on chauffe au rouge franc pendant dix à quinze minutes, jusqu'à ce que le dégagement de vapeurs rutilantes cesse et que le contenu du creuset soit parfaitement blanc.

On dissout le contenu du creuset refroidi dans de l'acide chlorhydrique sensiblement normal, additionné de 10 % d'acide tartrique. La solution ainsi obtenue est soumise à un courant de H^2S (2).

La destruction des organes du deuxième cobaye a été faite par la méthode au chlore, décrite à propos de l'argent.

La précipitation du sulfure d'antimoine a été faite

(1) J. Ogier et Kohn-Abrest. Chimie toxicologique, t. I, p. 578.

(2) *Remarque* : Dans le mélange de magnésie et de nitrate, la magnésie empêche toute acidité au cours de la combustion.

Le nitrate assure l'oxydation rapide et complète de l'Sb, en même temps qu'il fournit un support magnésien poreux intimement mélangé à la matière organique.

avec les précautions classiques. La solution est préalablement neutralisée par l'ammoniaque et on ramène doucement en milieu chlorhydrique sans grand excès. On chauffe un peu et on fait passer bulle à bulle un courant d'hydrogène sulfuré, aussi bien lavé que possible, et pendant au moins une heure.

« Il ne paraît guère possible, dit Kohn-Abrest, que dans une expérience pratiquée sur des portions d'organes, on obtienne du premier coup un précipité de sulfure suffisamment pur ; il vaut mieux redissoudre dans de l'acide chlorhydrique additionné d'un peu d'acide tartrique et recommencer la précipitation. » Ce qui fut fait.

Des essais ont été faits par M. le Professeur Morel pour peser ces précipités de sulfure après transformation à l'état d'antimoniate d'oxyde d'antimoine, pour purifier le produit stibié, mais, même avec une excellente balance dont la sensibilité atteint le centième de milligramme et toute la technique de la microanalyse, ces micropesées n'ont pas donné de résultats satisfaisants : les traces d'antimoine restant dans différents organes étaient impondérables.

Et force nous fut d'avoir recours à l'appareil de Marsh, dont on connaît l'insuffisance lorsqu'il s'agit de doser l'antimoine.

Crechanoski (1) a cherché à déterminer les conditions dans lesquelles on pouvait essayer de se servir de l'appareil de Marsh pour doser l'antimoine. Dans certains cas très favorables, il a pu recueillir sous forme d'anneaux, jusqu'à 50 % de l'antimoine introduit.

(1) Crechanoski. (*Annales d'Hygiène* (3), t. XL, p. 126).

Nous ne pouvons donc pas prétendre à un dosage de l'antimoine dans les organes, mais seulement à une recherche qualitative.

Pour cela nos précipités de sulfures recueillis par centrifugation, ont été dissous dans un peu d'ammoniaque et quelques gouttes de sulfhydrate d'ammoniaque. On centrifuge à nouveau, la solution ammoniacale est évaporée à sec au bain-marie, on ajoute quelques gouttes d'acide nitrique que l'on fait rouler dans la capsule et on évapore complètement à sec toujours au bain-marie. Le résidu est additionné de 1 à 2 cc. d'acide sulfurique et on chauffe très doucement jusqu'à apparition de fumées blanches d'anhydride, après refroidissement, on ajoute un peu d'eau et on porte dans un appareil de Marsh.

Pour nous assurer le minimum de perte d'antimoine, nous avons réduit les dimensions de l'appareil aux proportions de nos micro-recherches.

Le flacon barboteur contenait à peine 8 cc. de liquide, soit un petit flacon à fond arrondi de 5 centim. de haut sur 1 c. $\frac{1}{2}$ de diamètre. Le tube portant le coton destiné à filtrer le gaz avait 3 cc. de longueur, enfin les anneaux étaient cherchés dans des tubes capillaires suivant les indications de Crechanoski, on a apporté beaucoup de soins au refroidissement de l'appareil, il fut constamment assuré par de l'eau glacée, tant pour les solutions que pour le flacon barboteur et le tube capillaire, et la lenteur d'introduction de la solution fut poussée jusqu'à plus de deux heures pour 4 cc.

Nous étions prévenus que (1) : « Il est très fréquent,

(1) J. Ogier, Kohn-Abrest. Chimie toxicologique, t. I, 1924, p. 628.

avec les combinaisons antimoniées, de voir se former un anneau avant la partie chauffée du tube, en raison du rayonnement de la grille qui échauffe suffisamment le gaz avant son arrivée pour en déterminer la décomposition partielle. Quand le dégagement est d'une extrême lenteur, le premier anneau est beaucoup plus important que le second, et, même, celui-ci peut faire entièrement défaut. »

C'est ce dernier cas que nous avons généralement observé.

Les résultats furent les suivants :

Cobaye N° 1390.

Sang et liquides de lavage.	Sb. absent.
Graisses.....	Sb. présent mais en quantité très faible (de l'ordre du 1/1000 ^e de mg.)
Surrénales.....	Sb. absent.
Reins.....	— —
Os.....	— —
Tube digestif.....	Sb. absent.
Muscles injectés.....	— —
Foie.....	Présence d'antimoine très nette mais en quantité très faible (de l'ordre du 1/1000 ^e de mg.).

Cobaye N° 1975.

Sang et liquides de lavage.	Sb. absent.
Graisses.....	Présence très nette (de l'ordre de quelques 100 ^{es} de mg.).
Surrénales.....	Présence très nette (de l'ordre du 1/100 ^e de mg.).
Rate.....	Sb. absent.
Foie.....	Traces très faibles (de l'ordre du 1/1000 ^e de mg.).
Vésicule biliaire.....	Sb. absent.
Vessie et urine.....	Présence très nette (de l'ordre de quelques 100 ^{es} de mg.).
Muscles injectés.....	Sb. absent.
Poumons.....	Sb. absent.
Cerveau.....	— —

L'évaluation des quantités d'antimoine retrouvées, a été faite d'après une échelle d'anneaux d'arsenic dressée par M. le Professeur Morel, mais, sachant que l'antimoine, contrairement à l'arsenic, ne se retrouve pas quantitativement, mais avec des pertes de plus de 50 %, il convient d'être très réservé sur ces estimations très approximatives.

Nous aurions été surpris de ne pas retrouver d'antimoine dans le foie. Mais, ce qui nous paraît nouveau c'est sa présence dans les graisses de nos deux cobayes, nous verrons qu'à l'autopsie et à la coupe histologique, le tissu adipeux est généralement modifié, il y aurait peut-être là un tropisme réel de l'antimoine.

Le cobaye 1995 seul, probablement parce qu'il a reçu une quantité d'antimoine suffisante (439 mmgr. au lieu de 89 mmgr.) révèle la présence de ce métalloïde dans les surrénales, la vessie et l'urine. Nous étudierons l'élimination urinaire. Les surrénales, qui sont tellement à l'ordre du jour, retiennent notre attention. Leur richesse en lipides dont l'importance en physiologie grandit avec chaque étude (1), aurait-elle aussi un rôle antitoxique en bloquant certains poisons particulièrement attirés par les graisses ?

(1) Manceau. Sur les dosages des « lécithines » et de la cholesté-
tine dans les organes sous l'influence des anesthésiques totaux.
(S. B., 1925, 92, 1567).

Mouriquand (G.) et Leulier (A.). Contribution à l'étude du « terrain »
en pathologie. Recherche biochimique sur le terrain darencé. (*Paris
Médical*, 7 mai 1927).

Revol (L.). Contribution à l'étude biochimique des glandes sur-
rénales de quelques mammifères. (Thèse Science, Lyon, 1931).

Elimination.

Un premier chien n° 3 a reçu 0 gr. 075 par kilogr. (ce qui représente la moitié de la dose généralement supportée par le cobaye) du dérivé de l'antimoine.

Ce chien pesait 9 k. 500, on lui a injecté sous la peau de la cuisse, 0 gr. 7125 de notre sel dissout dans 5 cc. de sérum physiologique dilué.

Le lendemain matin, nous le trouvons mort.

Les urines émises et celles restées dans la vessie sont mélangées, évaporées et traitées comme les viscères du cobaye 1975. On retrouve un anneau d'antimoine très net évalué à une quantité de l'ordre du milligramme.

L'antimoine est donc immédiatement éliminé par l'urine, et, il semble, en assez grande quantité, mais notre procédé de recherche ne nous permet pas d'en apprécier le pourcentage.

Pour suivre l'élimination, nous avons dû prendre un deuxième chien n° 6 et lui injecter une dose assez faible pour qu'il survive, soit 0 gr. 030 par kilogramme.

Ce chien pèse 11 kgr et reçoit, dans les mêmes conditions que le précédent 0 gr. 33 de dérivé stibié.

Les urines des premières vingt-quatre heures décèlent une présence très nette d'antimoine. On peut encore apprécier une quantité de l'ordre du milligramme, bien que la quantité injectée ait été inférieure à la moitié de celle qui tua notre premier chien.

Les urines émises dans les vingt-quatre heures suivantes, c'est-à-dire celles qui ont été recueillies le deuxième jour après l'injection contiennent une quan-

tité très appréciable d'antimoine, mais on ne retrouve qu'une quantité voisine du $1/10^e$ de milligramme.

Au bout du troisième jour, on pressent encore une trace d'antimoine, il est fort probable que l'urine en contient encore mais bien peu et que l'appareil de Marsh est incapable de le mettre nettement en évidence.

Les urines du septième jour après l'injection ne décèlent plus du tout d'antimoine.

Nous avons recueilli celles du quinzième jour, de trois semaines et un mois après ; nous avons passé leurs produits de minéralisation dans nos appareils de Marsh, nous n'avons jamais retrouvé trace d'antimoine.

Sans pouvoir l'apprécier quantitativement de façon exacte, nous estimons que l'élimination urinaire de l'antimoine est, après injection d'antimoniothiopropanol sulfonate de sodium, abondante dans les vingt-quatre heures qui suivent, qu'elle diminue notablement le deuxième jour, pour n'être plus, le troisième, qu'à l'état de traces et qu'après, elle est nulle.

CHAPITRE V

ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS

A. — Action sur la nutrition.

I. — VARIATIONS DE LA COMPOSITION DES URINES.

Nous avons, avec le chien n° 3 (tableau XIII) un tableau d'intoxication, avec traces d'albumine et d'acétone, présence de pigments et acides biliars. Nous avons vu que le dosage des éléments normaux dans les urines de chien ne renseigne pas sur l'influence que peut avoir le médicament sur la nutrition.

L'élimination urinaire d'éléments anormaux a été suivie chez le chien n° 6, après l'injection de 0 gr. 03 par kg de dérivé stibié.

L'urine des vingt-quatre premières heures, révèle 27 centigrammes d'albumine et 1 gr. 20 de glucose par litre, pas de cylindres, pas d'acétone, pas de pigments ni d'acides biliars (1).

(1) L'albumine a été dosée par la méthode des dilutions en présence d'acide nitrique ; le sucre par la méthode de Bertrand. Les pigments biliars recherchés par la méthode de Gmelin et celle d'Obermayer et Pöper ; les acides par celle de Hay. « Chimie Biologique Médicale », Derrien et Fontès.

TABLEAU XIII

VARIATIONS DANS LA COMPOSITION DE L'URINE						
Chien N° 3	7 novembre 1930	14 novembre 1930	8 décembre 1930	8 décembre 1930		9 décembre 1930
Poids	9k500	9k600	9k500	9k500		8k800
Urine, 24 heures.....	135 ^{cc}	90 ^{cc}	60 ^{cc}			230 ^{cc}
N formol.....	0,9109	1,258	1,27			0,520
N hypobromite.....	5 ^{gr} 35	21,9	45,75			18,82
Coefficient Maillard..	17	5,74	2,78			2,76
N. Total.....	4,64	13,32	7,42			10,12
Urée Ronchèse.....	3,40	19,20	43,03			17,70
Urée Fosse.....	3,38	18,51	40,71			17,45
Rapport { Ronchèse	34 %	70,94	27,09%			81,41
azoturique { Fosse....	33,9	70	25,56			81,32
Phosphates.....	0,32	0,62	1,87			1,20
Chlorures.....	1,8	4,6	8 ^{gr}			1 ^{gr} 20
Albumine.....	—	—	—			15 ^{cg}
Cylindres.....	—	—	—			—
Sucre.....	—	—	—			—
Acétone.....	—	—	—			traces
Pigments biliaires...	—	—	—			+
Acides biliaires	—	—	—			+
Sang.....	—	—	—			—
Réaction	très faible acide	acide	acide			acide

Injection sous-cutanée de 0,075 par kilo soit : 0,075 × 9,500 = 0^{gr}7125
d'antimoniothiopropanol sulfonate de sodium,
Mort dans la nuit du 8 au 9 décembre 1930.

Nous voyons baisser rapidement le taux d'albumine et de glucose ; au bout de six jours, il n'y en a plus que des traces, qui, elles-mêmes disparaissent avant un mois.

Pigments et acides biliaires apparaissent dans les premiers jours, après une semaine on ne voit plus de pigments, et après quinze jours les acides ont disparu.

II. — ACTION SUR LES DIGESTIONS.

L'influence du dérivé stibié sur les digestions, a été étudiée dans les mêmes conditions que celle de l'Allo-chrysine et du Cryptargol.

Les résultats sont les suivants :

1° *Digestion pepsique :*

La dose approximativement toxique, 0 gr. 20 par kg., serait de 12 gr. pour un homme de 60 kgs, c'est-à-dire pour 1000 de contenu gastrique. Les essais sont faits sur 1 gr. de fibrine en présence de 30 cc. de liquide gastrique artificiel.

A une concentration de :

12 p. 1000, soit 0,36 p^r 30: la fibrine n'est pas digérée.

5 p. 1000, soit 0,15 p^r 30: — — —

1 p. 1000, soit 0,03 p^r 30: la fibrine est digérée.

2° *Digestion pancréatique :*

a) *Digestion trypsique :*

A la concentration de :

12 p. 1000, la fibrine n'est pas digérée ;

5 p. 1000, — — —

1 p. 1000, la fibrine est mal digérée ;

0,50 p. 1000, la fibrine est digérée.

La digestion pancréatique des protéïnes, un peu plus sensible que leur digestion pepsique, n'est gênée que par de fortes doses, supérieures à 0 gr. 50.

b) *Digestion amylolytique :*

Sur 1 gr. d'empois d'amidon à 10 %, en présence de pancréatine, une concentration de :

1 gr. p. 1000	laisse saccharifier	30 gr. de maltose;
0,50 gr. p. 1000	—	39 gr. —
0,25 gr. p. 1000	—	43 gr. —

Dans l'expérience témoin, sans antimoine, il est saccharifié 43 gr. 5 de maltose.

3° *La digestion diastasique donne des résultats analogues.*

D'après ces essais *in vitro*, il semble bien que notre dérivé stibié n'aura aucune action sur les digestions, si on l'emploie à des doses raisonnables de 0 gr. 25 et même 0 gr. 50.

Un **cobaye n° 2709** auquel nous avons fait ingérer 0 gr. 20 par kg, soit 0 gr. 10 pour ses 500 gr., a supporté une concentration bien supérieure à 1 gr. p. 1000 car la contenance de son estomac ou de son intestin n'atteint pas 100 cc. La concentration subie est de deux à trois fois plus forte. Le lendemain, le poids baissait de 80 gr., puis était lentement récupéré en deux mois et atteignait 705 gr. le quatrième mois.

Ce résultat, *in vivo*, concorde avec nos expériences *in vitro*. Le produit étudié peut entraver les digestions, mais s'il est absorbé en quantités considérables, et, même à dose pré-mortelle, il ne provoque pas de dom-

mage sérieux sur les organes de la nutrition puisque on ne constate qu'une perte de poids passagère.

III. — VARIATIONS DU POIDS.

Au cours de l'accumulation du dérivé stibié dans leur organisme, les **cobayes n^{os} 1390 et 1995**, ont immédiatement perdu quelques grammes, puis leur poids s'est maintenu, a même augmenté malgré une dizaine d'injections, alors, il fléchit un peu et finalement se rétablit.

Les doses mortelles de 0 gr. 22 à 0 gr. 24 par kg, diminuent peu le poids des victimes (de 10 à 50 gr. pour des cobayes de 4 à 600 gr.).

Le chien intoxiqué par une dose de 0 gr. 075 par kg, perd 700 gr. sur 11 kgs, mais il faut noter que vomissements et diarrhée sont en majeure partie responsables.

Le deuxième chien n^o 6, traité par 0 gr. 03, dont le poids était sensiblement égal à celui du chien précédent, ne perd que 300 gr. et, en une semaine les récupère.

Notre dérivé de l'antimoine n'a sur le poids de l'animal injecté, qu'une action éphémère des plus banale, qui s'accorde avec l'essai d'ingestion pour conclure que la nutrition ne saurait être atteinte par des doses thérapeutiques de ce complexe.

B. — Action sur la respiration et la digestion

Nous sommes loin de retrouver avec l'antimoniiothio-propanol-sulfonate de sodium les propriétés contre-stimulantes attribuées aux sels d'antimoine notamment à l'émétique.

ACTION SUR LA RESPIRATION ET LA CIRCULATION

DATES	INJECTIONS	NOMBRE de respirations		NOMBRE de pulsations		OBSERVATIONS
		Avant	Après	Avant	Après	
19/3/30	1 ^{re} 0,21	62	98	90	109	L'animal paraît très abattu.
1/4/30	2 ^e 0,05	58	95	92	105	L'animal paraît normal.
29/4/30	4 ^e 0,10	65	110	95	120	Polypnée prolongée plusieurs heures.
9/5/30	6 ^e 0,10	69	99	98	125	Immobile, secoué de frissons, grogne.
17/5/30	8 ^e 0,10	71	89	77	89	S'agite, secousses brusques des membres inférieurs, se calme vite, marche et mange normalement.
21/5/30	9 ^e 0,10	69	103	90	117	L'injection est douloureuse, l'animal sautille, grogne, les pulsations sont irrégulières.
23/5/30		80		95		Il apparaît une grosseur douloureuse au point d'injection.
24/5/30		75		89		Induration.
26/5/30		79		99		Inflammation et induration disparaissent.
2/6/30	10 ^e 0,10	69	80	80	91	Rien d'anormal.
6/6/30	11 ^e 0,10					S'agite, grogne, la patte injectée, sensible, douloureuse.
7/6/30						Légère inflammation au point d'inoculation.
16/6/30	14 ^e 0,10	71	88	87	93	S'agite, grogne, patte douloureuse.
20/6/30	15 ^e 0,10	68	89	83	104	Patte douloureuse, l'animal crie, le calme revient en un quart d'heure.
25/6/30		55		85		L'animal paraît normal.

Cobaye N° 1975

3/5/30	1 ^{re} 0,10	60	95	90	87	L'animal s'agite un peu.
8/5/30	2 ^e 0,10	62	96	88	101	L'animal s'agite puis s'immobilise, les respirations sont pénibles.
16/5/30	4 ^e 0,10	69	99	85	98	Polypnée.
16/6/30	8 ^e 0,10	65	93	81	90	Polypnée.
12/7/30	12 ^e 0,10	68	75	80	94	
22/7/30	14 ^e 0,10	71	94	87	113	Polypnée, tachycardie.

Le tableau n° XIV, p. 190, montre une accélération constante, plus ou moins violente des mouvements respiratoires et des pulsations à la suite de chaque injection. Cette accélération dure plusieurs heures, mais rarement vingt-quatre heures et après deux jours le rythme est presque toujours redevenu normal. Ces perturbations ressemblent trop à celles constatées avec les mêmes doses d'Allochrysine pour qu'on ne songe pas à les attribuer, au moins en partie, au soufre plutôt qu'à l'or ou à l'antimoine.

C. — Action locale.

Nous enregistrons, chez le cobaye n° 1390, un accident local :

La neuvième injection paraît douloureuse, deux jours après, on constate au point d'injection une tuméfaction de 8 millimètres sur 2 à 3 d'épaisseur, qui donne lieu à un exsudat formant un dépôt d'aspect cireux. On interrompt la série des piqûres, et, en sept jours tout a disparu. Après dix jours, on reprend les injections sur l'autre cuisse, la dixième et la onzième ne provoquent aucune réaction, mais à la douzième il apparaît une légère inflammation, puis une petite induration qui disparaît en deux jours. La quatorzième et la quinzième injections s'effectuent sans incident, mais le point injecté semble rester douloureux quelques instants.

Nous avons rencontré, chez cet animal, une susceptibilité particulière assez exceptionnelle puisque une trentaine de cobayes, lors de la détermination de la toxicité, reçurent des doses de 0 gr. 12 à 0 gr. 20 sans jamais présenter d'accident local.

CHAPITRE VI

DÉTERMINATION EXPÉRIMENTALE DES DOSES TOXIQUES

La détermination de la toxicité du dérivé de l'antimoine a été essayée dans les mêmes désastreuses conditions que celles de l'Allochrysine et nous n'avons pas pu fixer la dose minima mortelle. D.L. 50.

Il n'y a de valable que les premières recherches, par tâtonnements, de la plus forte dose supportée.

MM. Lumière et Perrin disaient en présentant ce nouveau dérivé à la *Société de Thérapeutique* (1), que pour tuer le cobaye il fallait administrer au total, par doses répétées de 0,04 à 0,06, environ 0,60 centigrammes de ce sel par kilogramme ou bien 0,20 centigrammes en une seule dose.

Nous avons vu que les **cobayes n° 1390 et n° 1975** ont supporté quinze injections de 0 gr. 10.

Nous avons essayé des doses plus fortes, voici les résultats :

0 gr. 24 par kg.	tue un cobaye N° 1358	en 48 heures.
0 gr. 22 — — —	1992	en 48 heures.
0 gr. 22 — supporté par —	2600	pendant 3 mois.
0 gr. 21 — — —	1390	au moins 2 mois.
0 gr. 20 — tue un —	1395	en 21 jours.
0 gr. 16 — supporté par —	1397	pendant 8 jours,

(1) *Bull. Soc. Thérapeutique*. T. XXXIV, 1929, p. 218.

Le même cobaye n° 1397 reçoit, en outre, par injections de 0,05, 0,10, 0,12 et 0,15, un total de 0 gr. 61 et meurt. Des doses de 0,18, 0,17, 0,15 sont injectées, mais à l'époque où vraisemblablement l'épidémie et les premiers froids commençaient à décimer notre clapier et nous ne pouvons plus tenir compte des résultats.

Il reste acquis que des doses voisines de 0,20 peuvent être supportées par le cobaye, que c'est la dose maximum, car 0,22 peut être immédiatement mortelle. Mais les petites doses permettent, nous semble-t-il, une accumulation supérieure à 0,60 puisque deux cobayes ont supporté un total de 1 gr. 50.

Nous avons cherché à vérifier la toxicité de ce dérivé antimonique sur la souris blanche, cet animal a supporté 0 gr. 20 et même 0 gr. 30 par kilogramme. Il fut injecté 4 et 6 milligrammes à des souris de 20 grammes, elles ont eu quelques instants d'immobilité avec une respiration accélérée, mais ont survécu plusieurs mois.

Une étude récente de M. P. Lépine, mentionnée à la fin de notre travail, signale que le lapin supporte 0,02 gr. par kilogramme, aussi bien par voie intraveineuse que par voie intramusculaire.

Nous avons vu qu'un chien fut intoxiqué en moins de vingt-quatre heures par une injection de 0 gr. 075 par kilogramme.

Les expériences sont incomplètes et la plus grande réserve doit être observée quant à la dose maximum à partir de laquelle l'antimoniiothiopropanol sulfonate de sodium pourra être toxique pour une espèce donnée.

Mais il est un fait acquis, c'est qu'un tel produit, qui peut à doses fractionnées encore considérables de 0,05

à 0,10 être accumulé jusqu'à un total de 1 gr. 50 par kilogramme de cobaye, est un produit très peu toxique. Jamais on ne songera à injecter à un homme de 60 kilos $0,20 \times 0,60 = 120$ gr. d'un sel métallique quelconque. Si on calcule la dose toxique proportionnellement à la surface, selon la méthode de Moore, on a :

Si un cobaye de 500 gr. supporte une dose $\alpha = 0,20$ pour un homme de 70 kgs, la dose $X = \alpha \times 31 = 62$ gr.

Résultats anatomo-pathologiques.

Autopsies : Ce qui frappe, lorsqu'on ouvre la cavité péritonéale d'un cobaye intoxiqué par ce dérivé de l'antimoine, c'est l'aspect des graisses, elles sont généralement plus ou moins gélifiées et injectées de globules rouges.

Le foie est assez volumineux, toujours congestionné et montre parfois des plages décolorées.

Les reins sont toujours très congestionnés.

Les surrénales semblent, en général, un peu grosses par rapport au rein et comme lui sont congestionnées.

Les poumons présentent aussi de larges plages congestionnées.

Toutes réserves faites sur les congestions plus ou moins banales, il reste le fait spécifique que les graisses sont toujours modifiées et injectées. Rappelons que nous avons retrouvé de l'antimoine dans les tissus adipeux et aussi dans les surrénales.

L'histologie va nous dire quelles lésions l'antimoine crée dans les tissus où il s'accumule.

Lésions : Dans divers fragments de graisses, des globules rouges occupent les espaces intercellulaires.

Dans tous ces cas d'intoxication massive, les surrénales présentent des hémorragies dans la réticulée et la médullaire, de l'hyperhémie dans la fasciculée, et parfois la couche des spongiocytes est très altérée, dissociée, contenant des éléments à grosses vacuoles dont beaucoup paraissent en état d'autolyse.

Remarquons que lorsque l'intoxication est plus lente, cobaye n° 1397, les surrénales ne montrent que de petites hémorragies, et que si on opère par petites doses non toxiques, l'antimoine s'accumule, mais la surrénale reste normale (cobaye n° 1975).

La rate, par contre, montre toujours de l'hyperplasie du système réticulo-endothélial.

Le foie est toujours vacuolaire, et présente parfois des plages de dégénérescence granulo-graisseuse.

Les reins sont toujours largement hyperhémisés, et l'épithélium des tubuli, et particulièrement celui des tubuli contorti, est autolysé.

Les poumons présentent toujours des suffusions sanguines intraalvéolaires.

Coupes histologiques :

Cobaye n° 1397, a reçu 0,61 de composé d'antimoine en cinq injections :

Foie. — Bien moins altéré que le même organe d'autres cobayes ayant reçu une dose moindre, contient quelques cellules vacuolaires, sans lésions nettes du parenchyme.

Tissu graisseux. — Infiltré de globules rouges.

Rate. — Hyperplasie des éléments de la trame réticulo-endothéliale.

Poumon. — Hépatisation rouge.

Surrénales. — Petites hémorragies dans la corticale et dans la médullaire.

Muscle. — Rien à signaler.

Rein. — Hémorragie dans la corticale et la médullaire avec hyperhémie généralisée.

Autopsie. — Le foie paraît normal.

Poumons : grosses taches hémorragiques.

Surrénales : un peu volumineuses et congestionnées.

Reins : congestion de la corticale et de la médullaire.

Graisses : modifiées, infiltrées de sang.

Cobaye n° 1975, mort le 30 juillet 1930, après quinze injections de 0,10. Total, 1 gr. 5 par kg :

Surrénales. — Rien.

Foie. — Très vacuolaire, dégénérescence ? Il faudrait connaître l'état digestif au moment de la mort.

Poumon. — Atelectasie légère.

Rate. — Les éléments de la trame réticulo-endothéliale paraissent assez fortement hyperplasiés.

Rein. — Normal.

Cobaye N° 1395, 0,2 de dérivé d'antimoine :

Rein. — Grosse hyperhémie avec points hémorragiques. Grosses lésions de l'épithélium des tubuli contorti avec œdème du tissu conjonctif inter-tubulaire.

Foie. — Cellules très vacuolaires avec plages de dégénérescence granulo-graisseuse. On a peine en certains points à identifier le parenchyme hépatique reconnaissable seulement par l'existence d'espaces portes avec leurs canalicules biliaires.

Poumon. — Alvéoles surdilatées, avec suffusions sanguines intraalvéolaires.

Surrénales. — La couche de spongiocytes apparaît très altérée, dissociée, contenant des éléments à grosses vacuoles dont beaucoup paraissent en état d'autolyse.

Autopsie. — Exsudat dans les plèvres et le péritoine.

Foie : gros, congestionné.

Reins : petits, friables, très congestionnés avec piqueté hémorragique.

Surrénales : grosses, très congestionnées avec piqueté hémorragique.

Poumons : congestionnés.

Graisses : gélatineuses.

Cobaye n° 2600. — Mort trois mois après avoir reçu 0,22 par kg d'antimoniouthiopropanol sulfonate de Na.

Poumon. — Atélectasie massive avec grosse hyperhémie et, en quelques points, suffusion sanguine intraalvéolaire.

Poumon (autre région). — Atélectasie généralisée avec présence de nombreuses cellules à poussière intra-alvéolaires.

Rein. — Hyperhémie et petites hémorragies dans les deux zones corticale et médullaire.

Rate. — Hyperplasie du système réticulo-endothélial.

Foie. — Nombreuses cellules vacuolaires avec hyperhémie.

Surrénales. — Hémorragies dans la réticulée et dans la médullaire ; hyperhémie dans la fasciculée.

Myocarde (cœur hypertrophié). — Les fibres musculaires sont dissociées en de nombreux points par une sorte d'œdème interfasciculaire plus ou moins infiltré d'éléments migrateurs (polynucléaires).

Autopsie. — Foie un peu congestionné.

Vésicule biliaire : rétractée, noirâtre.

Rate : décolorée.

Reins : congestionnés.

Surrénales : congestionnées.

Epanchement dans la cage thoracique.

Poumons : grisâtres, taches extérieures noirâtres.

Parenchyme : condensé, ne surnage pas.

Cœur : hypertrophié.

Cobaye n° 1992, ayant reçu 0,22 par kg. de dérivé de Sb.

Intestin. — Hyperhémie nette avec petits points hémorragiques dans les villosités. Il semble qu'en certains points les hématies sont en voie de franchir la barrière épithéliale.

Fragment de graisse infiltrée d'hémorragie. — Les globules rouges occupent les espaces intercellulaires.

Ganglion lymphatique. — Certain degré d'hyperplasie de la trame réticulo-endothéliale.

Gros intestin. — Rien à signaler, sauf infiltration hémorragique de la graisse péri-intestinale.

Foie. — La région centro-lobulaire est constituée par des cellules franchement acidophiles assez vacuolaires. Les travées hépatiques paraissent dissociées. Dans la région péri-portale, les cellules sont beaucoup plus homogènes, safrano-

philes constituait des travées continues; le contraste est frappant entre les deux régions. Dans l'une et l'autre les capillaires radiés sont dilatés.

Rein. — Grosse hémorragie dans la corticale et dans la médullaire avec hyperhémie intra-glomérulaire. L'épithélium de certains tubuli et en particulier des tubuli contorti et les segments de Schweizzer-Seidel est complètement détruit, remplacé par un magma contenant quelques débris nucléaires.

Poumon. — Suffusions sanguines intra-alvéolaires. Présence de nodules lymphoïdes.

Autopsie. — Injection de tout le mésentère.

Foie : un peu décoloré, tissus friables.

Rein : médullaire hémorragique.

Surrénales : paraissent normales.

Rate : petite, décolorée.

Cobaye n° 1358, ayant reçu 0,24 par kg., mort en quarante-huit heures.

Surrénales. — Hyperhémie dans la zone corticale en particulier.

Foie. — Même observation que pour la coupe 3476.

Rate. — Légère hyperplasie des éléments de la trame réticulo-endothéliale. La pulpe rouge est complètement déshabillée de globules rouges.

Poumon. — Hyperhémie et suffusions sanguines intra-alvéolaires en certains points.

Rein. — Grosse lésion de l'épithélium des tubuli qui apparaît autolysé sur presque toute l'étendue de la coupe occupée par la région corticale. La région médullaire semble beaucoup moins touchée.

Autopsie. — Graisse : modifiée.

Foie : paraît normal.

Rate : paraît normale.

Reins : décolorés par endroit et en d'autres présence de piqueté hémorragique.

Surrénales : grosses, congestionnées.

Poumons : congestionnés, taches hémorragiques.

Comme pour l'Allochrysine, nous avons ici un ensemble d'intoxications massives ; cela forme un tableau

considérablement exagéré des dangers que l'on pourrait courir si, en thérapeutique, on risquait de fortes doses. Le pas du laboratoire à la clinique n'a été qu'exceptionnellement franchi, au sujet de cancéreux inopérables (1). « L'antimoniothiopropanol sulfonate de sodium était employé comme succédané du plomb, sans aucun succès d'ailleurs ; sa solution à 2 %, injectée dans les muscles s'absorbe rapidement et les doses répétées tous les deux ou trois jours, de 0,15 à 0,20 centigr., chez l'adulte, n'ont donné lieu à aucun accident. »

M. A. Lumière conclut que « ses remarques engagent à poursuivre l'expérimentation de la substance dans les spirilloses et les trypanosomiasés. »

Ce programme est à l'étude.

(1) MM. A. Lumière et Fr. Perrin. Nouveaux dérivés du thiopropanol sulfonate de sodium. *Bull. Soc. de Thérapeutique*. T. XXXIV, 1929, p. 218.

CHAPITRE VII

POSOLOGIE

L'antimoniothiopropanol sulfonate de sodium n'a pas encore été appliqué dans la thérapeutique humaine, de sorte que nous manquons de renseignements sur sa posologie en clinique.

L'action curative *in vivo*, du stibiothiopropanol sulfonate de sodium vient d'être étudiée à l'Institut Pasteur de Paris, par M. P. Lépine (1). Essayée sur les spirilloles, ce dérivé a montré un pouvoir curatif net sur *sp. pallida* et *sp. cuniculi*, mais voisin de la dose toxique et suivi de récurrence.

L'action est nulle sur *sp. duttoni* et *sp. gallinarum*.

Par contre, le pouvoir trypanocide est intéressant.

M. Lépine a obtenu la stérilisation des organes dans l'infection du lapin à *Trypanosoma brucei*, avec une dose de 0,01 gr. La dose de 0,008 gr. protège le lapin contre l'infection simultanée par le même *Trypanosoma* et, à 0,005 gr., la protection est encore efficace dans la moitié des cas.

(1) *C. R. Société de Biologie*, 6 juin 1931. T. C. VII, n° 19, p. 594.

Dans l'infection de la souris par *Trypanosoma évansi*, la dose de 0,002 gr. protège l'animal contre l'infection massive et stérilise la souris infectée.

Dans l'infection de la souris à *Trypanosoma gambiense* et à *Trypanosoma brucei*, la dose de 0,002 gr. protège contre l'infection massive et stérilise une organisme gravement atteint.

« Le stibiothiopropanol sulfonate de sodium, conclut M. P. Lépine, exerce dans l'infection expérimentale du lapin et de la souris à *Trypanosoma brucei*, *gambiense* et *evansi*, une action thérapeutique efficace qui place ce corps parmi les composés actifs de l'antimoine. »

CONCLUSIONS

I. De tous les temps les dérivés métalliques ont été employés en thérapeutique ; mais les sels des divers métaux, s'ils sont actifs, sont souvent toxiques et irritants, précipitent les chlorures et les albumines de l'organisme.

Le développement de la chimie organique permet la préparation de nombreux complexes, dans lesquels le métal dissimulé n'agit plus avec violence sur les tissus, mais aussi, perd beaucoup de son activité curative.

II. Les dérivés du thiopropanol sulfonate de sodium, réalisent une liaison directe du métal au soufre dont la deuxième valence est occupée par un radical organique, si bien que les réactions du métal sont en partie masquées. La deuxième fonction alcool primaire du propanol est bloquée par un groupe sulfonate de sodium solubilisant et désintoxiquant.

III. Les dérivés de l'or (Allochrysine), de l'argent (Cryptargol) et de l'antimoine sont très solubles dans l'eau et, ne précipitant pas les matières albuminoïdes, ni les chlorures, respectent les tissus, tout au moins dans une certaine mesure, et sont peu toxiques.

Le pouvoir antiseptique du Cryptargol est très élevé : ses propriétés antivégétatives s'exercent vis-à-vis des bactéries typiques, jusqu'à des dilutions de 1/20.000^e à 1/50.000^e et le pouvoir bactéricide est égal à dix fois celui du phénol..

Les propriétés antiseptiques sont médiocres pour le dérivé stibié, pratiquement nulles pour l'Allochrysine.

L'expérimentation sur les spirilloles montre que ce dérivé de l'or possède des propriétés curatives nettes : les cliniciens attribuent ces dernières à une action modificatrice du terrain.

IV. A la suite d'injections sous-cutanées d'Allochrysine, l'or se retrouve déposé dans tous les organes, principalement la rate, la vessie, les surrénales, les reins, les poumons, les centres nerveux, les graisses, le myocarde, puis les muscles, le foie, les os, le tube digestif et enfin la peau et les phanères.

L'élimination se fait par les fèces et en majeure partie par les urines ; cette élimination urinaire se prolonge pendant plusieurs semaines.

L'argent absorbé *per os*, sous la forme de Cryptargol, s'accumule dans les reins, les surrénales, les poumons, les graisses, la vessie, l'estomac, le foie, on en retrouve un peu dans les muscles, les os, la peau et les phanères. L'argent s'élimine lentement, un peu par les urines, en très forte proportion dans les fèces.

Or et argent, sous forme de thiodérivés du propanol sulfonate de sodium, sont très diffusibles et permettent une imprégnation durable de tout l'organisme.

L'antimoine du stibiothiopropanol sulfonate injecté

fut dépisté, avec une technique déficiente, dans les graisses, les surrénales, la vessie et le foie. L'élimination par l'urine est très nette et semble beaucoup plus rapide que celle de l'or ou de l'argent.

V. Les variations de poids des animaux soumis au traitement par des doses fortes de ces complexes sont peu appréciables. Pour des doses énormes d'Allochrysine ou de dérivés stibié un amaigrissement peut se produire, mais sans provoquer la cachexie.

Le traitement massif au Cryptargol, par voie gastrique, n'a aucune influence défavorable sur le poids des cobayes, le contraire semblerait plus exact.

L'influence de ces trois composés sur les digestions pepsiques, pancréatiques et diastasiques, étudiées *in vitro*, est pratiquement négligeable.

Les variations dans la composition des urines de chiens traités avec des doses dix fois supérieures aux doses thérapeutiques, ne révèlent pas de troubles de la nutrition. Seules quelques traces éphémères d'albumine pourraient constituer un symptôme d'alarme.

La respiration et la circulation sont légèrement accélérées par l'injection de fortes doses d'Allochrysine et de dérivé antimonique.

Le Cryptargol, ingéré, n'atteint pas ces fonctions.

VI. Les lésions histologiques, provoquées par les doses mortelles d'Allochrysine, 0 gr. 11 à 0 gr. 16 par kg d'animal, sont celles de l'intoxication par un métal lourd ; elles portent sur le rein, l'épithélium des tubuli est autolysé et sur le poumon qui a des suffusions san-

guines et de l'atélectasie. Le foie, la rate et les surrénales sont hyperhémisés.

Le dérivé de l'antimoine, à la dose de 0 gr. 22 par kg., atteint le foie, surtout dans la région centrolobulaire ; le rein, le poumon, la rate et les surrénales présentent des modifications analogues à celles provoquées par le dérivé aurique. Mais le tissu graisseux est œdématié et infiltré d'hémorragies.

Le Cryptargol, administré lentement jusqu'à 7 gr. 40 par kg, ne détermine pas de lésions des organes.

VII. L'expérimentation du dérivé de l'antimoine n'a pas encore dépassé le laboratoire.

On sait que le Cryptargol est un antiseptique parfaitement toléré en ophtalmologie et en urologie, qu'il peut rendre de grands services en chirurgie et vénérologie et que sa valeur est reconnue de premier ordre pour la désinfection intestinale.

L'Allochrysine apporte à la thérapeutique l'or et le soufre avec une toxicité atténuée ; la possibilité de l'administrer en injections sous cutanées ou intramusculaires en facilite l'emploi, et les propriétés que nous lui avons reconnues s'accordent avec le développement de ses applications en clinique.

Vu :

Le Doyen,
JEAN LÉPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,
ALBERT MOREL.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 1 Juin 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.	11

PREMIÈRE PARTIE

Allochrysine

HISTORIQUE.	17
Considérations générales sur l'emploi des dérivés métalliques comme antiseptiques et antiparasitaires.	20
CONSTITUTION - PROPRIÉTÉS.	27
POUVOIR ANTISEPTIQUE.	31
Action, <i>in vivo</i> , sur les spirilloles.	41
ACCUMULATION DE L'Or DANS LES TISSUS - ELIMINATION.	45
Elimination.	53
ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS.	59
Action sur la nutrition.	59
Variations dans la composition de l'urine.	59
Action sur les digestions.	69
Variations de poids.	74
Action sur la respiration et la circulation.	77
DÉTERMINATIONS EXPÉRIMENTALES DES DOSES TOXIQUES.	81
Lésions.	90
POSOLOGIE. — APPLICATIONS.	101

DEUXIÈME PARTIE

Argentothiopropanol sulfonate de sodium Cryptargol

HISTORIQUE.	111
COMPOSITION. — PROPRIÉTÉS.	119
Propriétés.	123

POUVOIR ANTISEPTIQUE	125
Pouvoir antivégétatif.	126
Pouvoir bactéricide.	128
ACCUMULATION. — ELIMINATION.	131
Elimination.	138
ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS	141
Action sur la nutrition.	141
Variations dans la composition de l'urine.	141
Action sur les digestions	143
Variations de poids.	144
Action sur la respiration et la circulation.	145
DÉTERMINATION EXPÉRIMENTALE DES DOSES TOXIQUES - LÉSIONS.	147
Résultats anatomo pathologiques.	148
POSOLOGIE. — APPLICATIONS.	151
Usage interne. — Antisepsie intestinale	151
Usage externe.	154

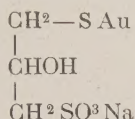
TROISIÈME PARTIE

Antimoniothiopropanol sulfonate de sodium.

HISTORIQUE.	159
CONSTITUTION. — PROPRIÉTÉS	169
POUVOIR ANTISEPTIQUE.	171
Pouvoir antivégétatif.	171
Pouvoir bactéricide	173
ACCUMULATION. — ELIMINATION.	175
Elimination.	182
ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS.	185
Action sur la nutrition	185
Variations dans la composition de l'urine.	185
Action sur les digestions	187
Variations de poids.	189
Action sur la respiration et la digestion.	189
Action locale.	191
DÉTERMINATION EXPÉRIMENTALE DES DOSES TOXIQUES.	193
Résultats anatomo-pathologiques.	195
POSOLOGIE	201
CONCLUSIONS	203

ERRATA (p. 28)

L'Allochrysine primitive, celle présentée en 1927, était le sel simple répondant à la formule :



et renfermait théoriquement 50 % d'or.

Le dosage pondéral effectué par MM. Lumière et Perrin indiquait 47 %.

L'Allochrysine actuelle est le sel double qui correspond à la formule :



et contient 30 % d'or.

Le dosage que nous avons fait par volumétrie nous a donné 28,42 %.

ADDENDA

L'Allochrysine est livrée en solution aqueuse, en ampoules de 2 centimètres cubes et comporte trois dosages : 5, 10 et 20 centigrammes de sel double par ampoule.

Une deuxième ampoule contient 8 centimètres cubes de sérum physiologique dilué de façon à obtenir l'isotonie en mêlant le contenu de ces deux ampoules.

La concentration de la solution mère contenue dans la petite ampoule est de 10, 5 et 2,5 % et celle de la solution isotonique injectée et de : 2, 1, 0,50 % d'Allochrysine.

Nous avons employé la solution mère à 10 %, nous l'avons diluée suivant les doses voulues afin que les fractions de gramme du sel double à 30 % d'or se trouvent représentées par des fractions aisément mesurables de centimètre cube de solution.

